

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ  
**C**  **VID-19**  
ÖZEL SAYI

MEDICAL JOURNAL OF SULEYMAN DEMİREL UNIVERSITY  
Yıl / Year: 2021 Sayı / Number: Özel Sayı / Special Issue



ISSN 1300-7416 e-ISSN 2602-2109

# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine  
SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan 'peer review' yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.

Bu dergi DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin, tarafından indekslenmektedir.  
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Index Copernicus, Tr-Dizin.

## Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına  
On Behalf of Suleyman Demirel University  
Prof.Dr. Alim KOŞAR  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı  
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

## Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

## Yardımcı Editör / Associate Editor

Prof. Dr. Rasih YAZKAN  
Prof. Dr. Tolga ATAY  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE  
Doç. Dr. Sabriye ERCAN  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU

## Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU  
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU  
Prof. Dr. Mekin SEZİK  
Prof. Dr. Taylan OKSAY  
Prof. Dr. Rasih YAZKAN  
Prof. Dr. Tolga ATAY  
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ  
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY  
Prof. Dr. Levent DUMAN  
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE  
Doç. Dr. Sabriye ERCAN  
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ  
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ  
Doç. Dr. Selma KORKMAZ  
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU  
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN  
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN

## Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI

## Sekreteryaya / Editorial Office

Dilek TOLA OLGUN

## Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

## Baskı / Press

Azım Matbaacılık  
Büyük San. 1. Cad Alibey İşh. 99/33 06030  
İskitler / ANKARA (0312) 342 03 71

SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 İSPARTA  
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165  
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - https://dergipark.org.tr/tr/pub/sdutfd





## Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

Prof. Dr. Alim KOŞAR (Türkiye)  
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Türkiye)  
Dr. Arjan Kortholt (Hollanda)  
Prof. Dr. Dariusz Patkowski (Polonya)  
Dr. Edin Kabil (Bosna Hersek)  
Prof. Dr. Emin Ergen (Türkiye)  
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN (Türkiye)  
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Türkiye)  
Prof. Dr. Figen Sevgican Pedersen (Norveç)  
Prof. Dr. Füsün Özer (Amerika Birleşik Devletleri)  
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Türkiye)  
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Türkiye)  
Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Türkiye)  
Doç. Dr. Işıl Aras (Amerika Birleşik Devletleri)  
Prof. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Türkiye)  
Prof. Dr. İnci Meltem ATAY (Türkiye)  
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Türkiye)  
Prof. Dr. Levent DUMAN (Türkiye)  
Dr. Lavorgna Luca (İtalya)  
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Türkiye)  
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN (Türkiye)  
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Türkiye)  
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Türkiye)  
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Türkiye)  
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Türkiye)  
Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Türkiye)  
Doç. Dr. Sabriye ERCAN (Türkiye)  
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Türkiye)  
Dr. Sherief ELZAHAR (Mısır)  
Prof. Dr. Tolga ATAY (Türkiye)  
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Türkiye)  
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Türkiye)



# Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi; bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişim, çevrimiçi / basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde; sağlık bilimleri alanındaki klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (DOAJ, EBSCO) ve ulusal (TR Dizin) hakemli dergi statüsündedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelelerine uyur (doaj.org/bestpractice).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

Deneysel, klinik, ilaç çalışmalarının ve bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurul tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu 'İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler'ine göre, www.wma.net) gereklidir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı istenebilir.

• Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama yazının içinde bulunmalıdır.

• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir.  
• Hasta onamı, etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde de belirtilmelidir.

• Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. Benzerlik oranının %25 ve altı olması önerilmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluşuyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerektiğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara geri verilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>) ile birlikte gönderilmelidir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

## Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca online olarak <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez.

Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, yukarıda belirtilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

## Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Makale Başlığı, kısa başlık, yazarın adı, unvanı ve kurumu, sorumlu yazarın iletişim bilgileri, araştırmayı destekleyen kuruluş varsa kuruluşun adı)
- Ana belge (Tüm makalelerde, ana metinden önce de Öz bölümü yer almaktadır)
- Şekiller (JPEG formatı)
- Tablolar (en fazla 6 tablo)

## Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında en az 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Ana metin, yazarların adları ve kurulları hakkında hiçbir bilgi içermemelidir. Özgün makaleler yapılandırılmış bir Öz (abstract) içermelidir. Olgu sunumları için yapılandırılmış Öz gerekmez. Öz bölümü 300 sözcük ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılamaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dikkate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri (ABD'de ise devlet dahil) parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullarımlarına uygun olmalıdır.

Araştırma yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Olgu sunumları en fazla 3 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Derleme yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Editöre Mektuplar aşağıdaki alt başlıkları içermelidir;

- Başlık
- Anahtar kelimeler
- Ana metin
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

#### **Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı**

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
  - Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
  - Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
  - Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
  - Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
  - Şekillerin başlıkları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
  - Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir.
- Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Tablolar ana belgeye gömülmeli veya ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı altı adet ile sınırlandırılmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları ve açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

#### **Kaynaklar**

Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır. İki'den fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa, '(2-6)' gibi yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus'taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından 've ark. (et al.)' yazmalıdır.

Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur;

#### **Dergi için;**

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8.

#### **Kitap için;**

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

#### **Kitap bölümü için;**

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

#### **Web sitesi için;**

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

#### **Bildiriler için;**

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

#### **Tez için;**

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi. 2016.

#### **Geri Çekme veya Reddetme**

**Yazıyı Geri Çekme:** Gönderilen yazının değerlendirme sürecinde gecikme olması vb. gibi gerekçelerle yazıyı geri çekmek ve başka bir yerde yayınlamak isteyen yazarlar yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden geri çekebilirler.

**Yazı Reddi:** Yayınlanması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

#### **Kabul sonrası**

Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu iki hafta içinde sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir.

Yazarlar, makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlatabilirler.

# Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

Medical Journal of Suleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Suleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December.

Med J SDU is an international, scientific, open access, online/published journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor and aimed to contribute the dissemination and sharing these articles with science world.

The journal's publication language is Turkish and English.

Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO) and national (TR Dizin) indexes.

There is no charge for publishing or no copyright fee is paid to the authors.

Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication.

Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors.

- For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo.
- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly.
- Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript.
- It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate) and the limitation without similarity is 25%.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Med J SDU requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

## Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text.

## Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, Author s)'s name, title and institution, corresponder authour's contact information, Name of the organization supporting the research
- Main document (All articles should have an abstract before the main text).
- Figures (Jpeg format)
- Tables (max 6 table)

## Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations.

Original articles should have a structured abstract. For case reports, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the international authors, submission of Turkish title, Turkish abstracts



and Turkish keywords are not required. These will be provided by editorial office.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. The symbols used must be nomenclature used standards.

Original Research Articles should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Case Reports should be maximum 3 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Literature Reviews should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Main text
- Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Letters to Editor should include subheadings below;

- Title
- Keywords
- Main text
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

#### **Preparation of the Figures and Tables**

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.
- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.

- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.

Tables should be embedded in main document or should be submitted as separate files but if tables are submitted separately please note in where it is suitable in main text. Tables are limited

with six tables. All tables should be numbered consecutively in the order they are used to within the main text. Tables legends should be listed at the end of the main document.

#### **References**

All references should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified, such as "(2-6)". Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples;

#### **For journals;**

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8. 555  
For books; Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

#### **For book section;**

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy* (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

#### **For website;**

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet].

Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

#### **For conference proceeding;**

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

#### **For Thesis;**

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

#### **Retraction or Reject**

**Manuscript Retraction:** For any other reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration. **Manuscript Reject:** The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations

#### **After Acceptance**

If the manuscript is accepted, the acceptance letter is sent within two weeks, the last version of manuscript is sent to author for the last corresponding. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed.

Revisions should be submitted within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

Authors may publish their articles on their personal or corporate websites by linking them to the appropriate cite and library rules.

## İçindekiler

### Editorial

<b>Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesinde Covid-19 Yönetimi: Bir Pandeminin Birinci Yıl Kronolojisi</b> Rasih YAZKAN, Nihat ŞENGEZE, İsmail ZİHNİ, Mehmet ERDOĞAN, Nilgün ŞENOL, Osman ERGÜN, Erdoğan İBRİŞİM	1
---	---

### Araştırma Makalesi

<b>Covid-19 Pandemisinin Üroloji Pratiğine Etkisi: İki Merkezli Çalışma</b> Sefa Alperen ÖZTÜRK, Ahmet GÜZEL	11
---	----

<b>Pandemi Servisi ve Yoğun Bakımda Çalışan Sağlık Çalışanlarının Anksiyete ve Stres Düzeylerinin Değerlendirilmesi</b> Emel YILDIZ, Sevil ALKAN ÇEVİKER, Murat Emre TOKUR, Özlem KOÇAK, Sıdıka BATAŞ BİLGEÇ, Ayşe YILDIRIMER, Canan BALCI	19
--	----

### Derlemeler

<b>Covid-19 Aşıları</b> Onur KAYA	31
--------------------------------------	----

<b>Covid-19'da Antikoagülan Tedavi</b> Demircan ÖZBALCI	37
--	----

<b>Covid-19 ve Rasyonel Antibiyotik Kullanımı</b> Fusun Zeynep AKÇAM	47
---	----

<b>Covid-19 Hastalarında Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu Yönetimi</b> Pınar KARABACAK, Pakize KIRDEMİR	51
---	----

<b>Covid-19 Enfeksiyonunda Abdominal Radyolojik Görüntüleme</b> Hüseyin AYDIN	57
--	----

<b>Çocukluk Çağı Covid-19 Hastalığında Hematolojik Bulgular ve Antikoagülan Kullanımı</b> Ebru YILMAZ KESKİN	61
---	----

<b>Çocuklarda Covid-19'da Kalp Tutulumu ve MIS-C</b> Mahmut KESKİN	67
---	----

<b>Böbrek Nakli Alıcılarında Korona Virüsün (Covid-19) Etkisi</b> Esmâ SELÇUK, Hanan Waleed Muhamed AL-SAMMARRAIE	73
--	----

<b>Covid-19: Antiviral Tedavi</b> Gülruhsar YILMAZ	79
---	----

<b>Covid-19 Tedavisinde İmmun Plazma Uygulamaları</b> Esra NURLU TEMEL	87
---	----

<b>Çocuklarda Covid-19 İlişkili Multisistem İnflamatuvar Sendrom Patofizyolojisi</b> Emine AKKUZU	93
--	----

<b>Covid-19 Tedavisinde Vitamin C ve Vitamin D</b> Onur ÜNAL	97
---	----

<b>Covid-19'da Kardiyotorasik Radyolojik Görüntüleme ve Yapay Zekanın Rolü</b> Vesnel Atilla AYYILDIZ	101
--	-----

<b>Covid-19'lu Annelerden Doğan Yenidoğanların Bakımı</b> Gonca SANDAL, Hasan ÇETİN	113
--	-----

<b>Covid-19 Enfeksiyonu ile Komplike Gebe Hastalarda Maternal ve Neonatal Sonuçların Değerlendirilmesi</b> Ümran KILINÇDEMİR TURGUT, Gökhan BAYHAN	119
---	-----

<b>Covid-19 Pandemi Sürecinde Ameliyathane Yönetimi ve Anestezik Yaklaşım</b> Filiz ALKAYA SOLMAZ, Mustafa Soner ÖZCAN, Eyyüp Sabri ÖZDEN, Onurcan BALIK, Pakize KIRDEMİR	125
--	-----

## İçindekiler (Devam)

<b>Çocuklarda Covid-19 Tedavisinde Antiviral İlaçlar</b> Hakan SALMAN, Muhammet KÖŞKER	133
<b>Sars-Cov-2 Enfeksiyonunun Mikrobiyolojik Tanısı</b> Mümtaz Cem ŞİRİN, Emel SESLİ ÇETİN, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN	137
<b>Çocuklarda Covid-19 ve Gastrointestinal Sistem</b> Hakan SALMAN, Mustafa AKÇAM	147
<b>Covid-19 Hastalarında Tat ve Koku Bozuklukları</b> Hasan YASAN, Mehmet Emre SİVRİCE	153
<b>Covid-19 Tedavisinde Kolşisin ve Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç Uygulamaları</b> Esra NURLU TEMEL	157
<b>Covid-19 Hastalığında Anti-Sitokin Tedaviler: IL-6 Reseptör İnhibitörü (Tosilizumab) ve IL-1 Reseptör Antagonisti (Anakinra)</b> Atalay DOĞRU	163
<b>Covid-19 ve Sinir Sistemi</b> Müjgan ARSLAN	167
<b>Covid-19 ve Diabetes Mellitus Yönetimi</b> Hakan KORKMAZ	171
<b>Covid-19'un Çocuk Yoğun Bakımda İzlemi</b> Nagehan ASLAN, Erhan BERK	177
<b>Acil Serviste Covid-19 Yönetimi</b> Furkan Çağrı OĞUZLAR, Önder TOMRUK	189
<b>Covid-19 Hastalarında Kortikosteroid Tedavisi: Ne Zaman ve Nasıl?</b> Münire ÇAKIR, Mehtap ÇAKIR	197
<b>Çocuk Endokrinoloji Bakış Açısıyla Yeni Koronavirüs Hastalığı</b> Müge ATAR	209
<b>Covid-19'da Oksijen Tedavisi: Kime, Ne Zaman, Nasıl?</b> Önder ÖZTÜRK	215
<b>Covid-19 Hastalarında Pulmoner Rehabilitasyon</b> Feray SOYUPEK	223
<b>Covid-19 Pandemisinin Kardiyovasküler Etkileri</b> Mustafa KARABACAK	229
<b>Covid-19 ve Nörolojik Hastalıklar</b> Duygu AYDEMİR, Özge TÜRK, Burak CEYLAN, Neslişah YILDIRIM, Ekin Öykü BAYLAM, İsra Nur KOÇKAR, Şerife Gizem SARIOĞLU, Süleyman KUTLUHAN, Serpil DEMİRCİ, Vedat Ali YÜREKLİ, Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU, Melike DOĞAN ÜNLÜ, Nihat ŞENGEZE	235
<b>Editöre Mektup</b>	
<b>Türkiye'de Covid-19 Pandemisi Sürecinde, Filyasyon, Sürveyans ve Temaslı Takibi Çalışmaları</b> Özgür ÖNAL, Ömer KALAYCI	241
<b>Pandemide Aşılamanın Önemi ve Covid-19 Aşılama Çalışmaları</b> Funda YILDIRIM BAŞ	245
<b>Büyük Salgınlar Tarihi ve Covid-19 Pandemisi</b> Fuat İNCE, Rasih YAZKAN	249

## Contents

---

### Editorial

**Covid-19 Management In Süleyman Demirel University Hospital: The First Year Chronology Of A Pandemi**  
Rasih YAZKAN, Nihat ŞENGEZE, İsmail ZİHNİ, Mehmet ERDOĞAN,  
Nilgün ŞENOL, Osman ERGÜN, Erdoğan İBRIŞİM

1

### Clinical Investigations

**The Effect Of Covid-19 Pandemic On Urology Practice: A Two Center Study**

Sefa Alperen ÖZTÜRK, Ahmet GÜZEL

11

**Assessment Of Anxiety And Stress Levels Of Healthcare Professionals Working In  
Pandemic Service And Intensive Care**

Emel YILDIZ, Sevil ALKAN ÇEVİKER, Murat Emre TOKUR, Özlem KOÇAK, Sıdıka BATAŞ BİLGECİ,  
Ayşe YILDIRIMER, Canan BALCI

19

### Reviews

**Covid-19 Vaccines**

Onur KAYA

31

**Anticoagulant Therapy In Covid-19**

Demircan ÖZBALCI

37

**Covid-19 And Rational Use Of Antibiotic**

Füsun Zeynep AKÇAM

47

**Acute Respiratory Distress Syndrome Management In Covid-19 Patients**

Pınar KARABACAK, Pakize KIRDEMİR

51

**Abdominal Imaging In Covid-19 Patients**

Hüseyin AYDIN

57

**Hematological Manifestations And Anticoagulant Use In Children With Covid-19 Disease**

Ebru YILMAZ KESKİN

61

**Heart Involvement And MIS-C In Children With Covid-19**

Mahmut KESKİN

67

**Effect Of Corona Virus (Covid-19) In Kidney Transplant Recipients**

Esma SELÇUK, Hanan Waleed Muhamed AL-SAMMARRAIE

73

**Covid-19: Antiviral Treatment**

Gülruhsar YILMAZ

79

**Immune Plasma Applications In Covid-19 Treatment**

Esra NURLU TEMEL

87

**Pathophysiology Of Covid 19 Related Multisystem Inflammatory Syndrome In Children**

Emine AKKUZU

93

**Vitamin C And Vitamin D In Covid-19 Therapy**

Onur ÜNAL

97

**Cardiothoracic Radiological Imaging And The Role Of Artificial Intelligence In Covid-19**

Veysel Atilla AYYILDIZ

101

**The Care For Neonates Born To Mothers With Covid-19 Disease**

Gonca SANDAL, Hasan ÇETİN

113

**Evaluation Of Maternal And Neonatal Outcomes In Pregnant Patients Complicated By Covid-19 Infection**

Ümran KILINÇDEMİR TURGUT, Gökhan BAYHAN

119

**Operating Room Management And Anesthetic Approach In Covid-19 Pandemic**

Filiz ALKAYA SOLMAZ, Mustafa Soner ÖZCAN, Eyyüp Sabri ÖZDEN, Onurcan BALIK, Pakize KIRDEMİR

125

## Contents

---

<b>Antiviral Treatment In Pediatric Covid-19 Patients</b> Hakan SALMAN, Muhammet KÖŞKER	133
<b>Microbiological Diagnosis Of SARS-COV-2 Infection</b> Mümtaz Cem ŞİRİN, Emel SESLİ ÇETİN, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN	137
<b>Pediatric Covid-19 And Gastrointestinal System</b> Hakan SALMAN, Mustafa AKÇAM	147
<b>Taste And Smell Disorders In Covid-19 Patients</b> Hasan YASAN, Mehmet Emre SİVRİCE	153
<b>Colchicine And Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Applications In The Treatment Of Covid-19</b> Esra NURLU TEMEL	157
<b>Anti-Cytokine Treatments In Covid-19 Disease: IL-6 Receptor Inhibitor (Tocilizumab) And IL-1 Receptor Antagonist (ANAKINRA)</b> Atalay DOĞRU	163
<b>Covid-19 And The Nervous System</b> Müjgan ARSLAN	167
<b>Covid-19 And Diabetes Mellitus Management</b> Hakan KORKMAZ	171
<b>Monitoring Of Covid-19 In Pediatric Intensive Care Unit</b> Nagehan ASLAN, Erhan BERK	177
<b>Covid-19 Management In Emergency Service</b> Furkan Çağrı OĞUZLAR, Önder TOMRUK	189
<b>Corticosteroid Treatment Of Covid-19 Patients: When And How?</b> Münire ÇAKIR, Mehtap ÇAKIR	197
<b>Novel Coronavirus Disease From Pediatric Endocrinology Perspective</b> Müge ATAR	209
<b>Oxygen Therapy In Covid-19: To Whom, When, How?</b> Önder ÖZTÜRK	215
<b>Pulmonary Rehabilitation In The Patients With Covid-19</b> Ferah SOYUPEK	223
<b>Cardiovascular Effects Of Covid-19 Pandemia</b> Mustafa KARABACAK	229
<b>Covid-19 And Neurological Disorders</b> Duygu AYDEMİR, Özge TÜRK, Burak CEYLAN, Neslişah YILDIRIM, Ekin Öykü BAYLAM, İsmail Nur KOÇKAR, Şerife Gizem SARIOĞLU, Süleyman KUTLUHAN, Serpil DEMİRCİ, Vedat Ali YÜREKLİ, Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU, Melike DOĞAN ÜNLÜ, Nihat ŞENGEZE	235
<b>Letter to the Editor</b>	
<b>Covid-19 Pandemic In Turkey; Filiation, Surveillance And Contact Tracking</b> Özgür ÖNAL, Ömer KALAYCI	241
<b>The Importance Of Vaccination In The Pandemia And Covid-19 Vaccination Studies</b> Funda YILDIRIM BAŞ	245
<b>The Big Outbreak Diseases History And The Covid-19 Pandemic</b> Fuat İNCE, Rasih YAZKAN	249

# SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE COVID-19 YÖNETİMİ: BİR PANDEMİNİN BİRİNCİ YIL KRONOLOJİSİ

COVID-19 MANAGEMENT IN SÜLEYMAN DEMİREL UNIVERSITY HOSPITAL:  
THE FIRST YEAR CHRONOLOGY OF A PANDEMIC

Rasih YAZKAN<sup>1</sup>, Nihat ŞENGEZE<sup>2</sup>, İsmail ZİHNİ<sup>2</sup>, Mehmet ERDOĞAN<sup>2</sup>, Nilgün ŞENOL<sup>2</sup>,  
Osman ERGÜN<sup>2</sup>, Erdoğan İBRİŞİM<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Başhekim Yardımcısı

**Cite this article as:** Yazkan R, Şengeze N, Zihni İ, Erdoğan M, Şenol N, Ergün O, İbrişim E. Covid-19 Management in Suleyman Demirel University Hospital: The First Year Chronology Of A Pandemic. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):1-10.

## Öz

Dünya 2020 yılında "Pandemi" ifadesinin tüm anlamı ve gerçekliği ile yüzleşti ve Pandemi ile mücadelenin ancak **toplumsal uyum** ile sağlanabileceği gerçeği bu sürecin değişmez tek doğrusu oldu. Bu süreç içerisinde Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi olarak gelişmeleri başından bu yana çok ciddiye alarak takip ettik, hastanemizin alışık olmadığı çalışma düzenine geçmeye dair kararları almakta çok hızlı ve dikkatli, hastanemizin alışık olduğu çalışma düzenine geri dönmek ile ilgili kararları almakta ise yavaş ve yine bir o kadar dikkatli bir tutum sergiledik. Sonuç itibarıyla sizlere sunmuş olduğumuz bu kaynak Pandeminin hastanemizde nasıl yönetildiği hakkında önemli bir arşiv niteliği taşıması ve gelecekte tekrar yaşanabilecek yeni bir Pandemi için de rehber kaynak olması ümit edilerek hazırlanmıştır. Pandemi henüz bitmiş değildir, **toplumsal uyumun** bu süreçteki tartışmasız tek doğru olduğu gerçeği ile alınan tüm kararlara ve önlemlere azami ölçüde dikkat edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, Yönetim, Hastane

## Abstract

The world faced the whole meaning and reality of the term "Pandemic" in 2020, and the fact that "the struggle against the Pandemic can only be achieved with **compliance of the society to the rules**" became the only constant truth of this process. During this process, we have been following the developments solemnly from the very beginning as Süleyman Demirel University Hospital. We took a very fast and careful attitude in making decisions about transition to the working order that our hospital was not used to, and a slow and equally careful attitude in making decisions about returning to the working order that our hospital was accustomed to. As a result, this paper that we have presented to you has been prepared with the hope that it will be an important archival resource about how the Pandemic is managed in our hospital and will be a guide for the potential new Pandemics that may occur in the future. The pandemic is not over yet. Considering the fact that the **compliance of the society to the rules** is indisputably the only truth in this process, maximum attention should be paid to the all decisions and precautions.

**Keywords:** Covid-19, Management, Hospital

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** drrasahyazkan@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 23.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 07.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** R.Y. 0000-0002-7369-6701; N.Ş. 0000-0002-2821-3708;

İ.Z. 0000-0002-2133-2103; M.E. 0000-0001-7724-778X; N.Ş. 0000-0002-1714-3150;

O.E. 0000-0001-7611-0933; E.İ. 0000-0002-4538-5448

## Giriş

2020 yılına Çin'den gelen bir enfeksiyon haberi ile adım atan Dünya Yeni Corona Virüs tedavisi ve eradikasyonu için en doğru, en hızlı ve en etkin çözümü ulaşmanın arayışı içerisinde çok dinamik ve bir o kadar da zor günler yaşadı ve yaşamaya da devam ediyor. Dünya "Pandemi" ifadesinin tüm anlamı ve gerçekliği ile yüzleşti ve Pandemi ile mücadelenin ancak **toplumsal uyum** ile sağlanabileceği gerçeği bu sürecin değişmez tek doğrusu oldu.

Bu süreç içerisinde Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi olarak gelişmeleri başından bu yana çok ciddiye alarak takip ettik, hastanemizin alışık olmadığı çalışma düzenine geçmeye dair kararları almakta çok hızlı ve dikkatli, hastanemizin alışık olduğu çalışma düzenine geri dönmek ile ilgili kararları almakta ise bir o kadar yavaş ve yine dikkatli bir tutum sergiledik. Düzenli ve dinamik olarak gerçekleştirdiğimiz "Hastane Pandemi Kurulu" toplantılarında Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi, Isparta ve Türkiye dinamiklerini, bilimsel ve toplumsal verilerini bütün yönleri ile değerlendirerek ortak akıl ile kararlar aldık ve süreci olması gerektiği gibi çok dinamik bir şekilde yürüttük. Önceliğimiz her zaman tüm personelimiz ile iletişim halinde kalmak, adil ve şeffaf olmaktı, uygulamalarımızı bu prensipler doğrultusunda gerçekleştirdik. Pandemi kurullarında alınan kararların tamamını şeffaf bir şekilde bütün çalışanlarımız ile paylaştık.

## COVID-19'UN DÜŞÜNDÜRDÜKLERİ

"Covid-19" ifadesi bu süreç içerisinde gerek hastane yönetimine gerekse pandemi süreci içerisinde görev alan tüm sağlık çalışanlarına daha önce hiç alışık olmadıkları yeni bir süreci, düşünceleri ve duyguları yaşattı.

**"Covid-19" ifadesinin süreci yaşayan bizlere düşündürdükleri aşağıda yer almaktadır;**

**Covid-19:** İnsanlığa tehdit

**Covid-19:** Buz dağının görünmeyen ve korkutan parçası ne kadar büyük

**Covid-19:** Hepimiz için bir ilk

**Covid-19:** Kurum yönetimi için çok zor bir süreç

**Covid-19:** Kurum için yeni bir çalışma düzeni

**Covid-19:** Doğruların sürekli değişebildiği

**Covid-19:** Bilim kurulu rehberinin sürekli güncellendiği

**Covid-19:** Alınan kararların çok çabuk değişebildiği

**Covid-19:** Çok dinamik ve bir o kadar yorucu bir süreç

**Covid-19:** Bilinmezlik ve korkunun hakim olduğu

**Covid-19:** Sağlık çalışanlarında ciddi anksiyete ve yorgunluğun olduğu

**Covid-19:** Sağlık çalışanlarından her zamankinden daha çok özverinin beklendiği

**Covid-19:** Anormalleşmek için hızlı, dikkatli ve kararlı adımların atıldığı. Normalleşmek için ise yavaş ve dikkatli kararların alındığı ve uygulandığı

**Covid-19:** Kurum içi desteğin çok önemli olduğu

**Covid-19:** Kurum içi uyum ve uyumsuzlukların yaşanabildiği

**Covid-19:** Kurum içi çözüm odaklı olan / olmayan yaklaşımların olabildiği

**Covid-19:** Kurum içi fiziksel ve yapısal değişikliklerin olduğu

**Covid-19:** Kurum için yeni ve masraflı harcama kalemlerinin olduğu

**Covid-19:** Toplumun olağan yaşama isteği, tedbirleri reddediş ve unutmaya yönelik yaklaşımı, kurallara ve yeni yaşam biçimine uyumu ve uyumsuzluğunun olduğu

**Covid-19:** Sadece sağlık sisteminin değil, bütün yaşamın etkilendiği

**Covid-19:** Aşının biran önce bulunması ve aşıya ulaşmaya dair beklentinin çok yüksek olduğu

**Covid-19:** Pandemi sonrası yaşamın nasıl olacağını sorgulandığı

**Covid-19:** Pandeminin bir an önce son bulması ve olağan hayata geri dönme beklentisinin olduğu çok dinamik ve bir o kadar da kaotik bir süreç olarak hatırlanacaktır.

## COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE HASTANEMİZDE YAPILAN YÖNETSEL VE FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER

Hastanemizde 3. Basamak sağlık hizmeti sunulması nedeniyle ciddi ve hayati öneme haiz hastaların başvurusu da devam etmekte idi. Bu nedenle yönetsel ve fiziksel planlamaları ve uygulamaları yapmak hastanemizde bir tane ana yataklı binamızın olması, ameliyathanelerin, yoğun bakımların, servislerin, görüntüleme merkezinin, depoların, yemekhanenin, polikliniklerin, eczanenin ve idari büroların yine bu bina içerisinde olması nedeniyle oldukça zordu. Ancak söz konusu olan pandemi yönetimi olunca bu alanlardaki personellerimizi korumak gerekiyordu, hizmet akışını kesintiye uğratmamak ve hasta mağduriyeti yaşatmamak çok önemliydi, bu nedenle son derece dikkatli ve hassas bir çalışma yürütüldü. Hastanemiz T.C.Sağlık Bakanlığının da talimatlarıyla pandemi hastanesi şekline dönüştürüldü (1).

**Hastanemizde yapılan yönetsel ve fiziksel değişiklikler aşağıda yer almaktadır;**

1. Düzenli ve dinamik olarak Covid-19 Pandemi kurulu toplantıları düzenlenmesi,

2. Ana binadan uzak ve ayrı bir yataklı servis olan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Radyasyon Onkolojisi Bina-

sı ile ana bina 6. kat a, b, c blokları ve ana bina 5. kat c bloğunun pandemi servisi olarak ayrılması, gerekli tadilatların yapılması ve teçhizatlarının tamamlanması,

3. Covid-19 çalışma alanlarına yönelik çalışma planları ve görev dağılımları,
4. Tüm Anabilim dallarını içeren çalışma planları,
5. Covid-19 triaj çadırları,
6. Covid-19 numune alma çadırları,
7. Covid-19 poliklinik alanı,
8. Covid-19 acil servisi, hasta gözlem ve bekleme alanları,
9. Covid-19 bilgisayarlı tomografisi,
10. Covid-19 diyaliz odası,
11. Covid-19 asansörü,
12. Covid-19 ameliyathanesi,
13. Covid-19 yoğun bakım ünitesi,
14. Covid-19 PCR Laboratuvarı,
15. Covid-19 gebe takip salonu,
16. Covid-19 doğum odası,
17. Covid-19 hasta taşıma güzergahı,
18. Covid-19 için ayrılan alanların temiz ve kirli alanları,
19. Poliklinik alanlarına koruma, uyarma ve yönlendirme uygulamaları,
20. Tıbbi sekreterlik çalışma alanlarına yönelik koruma uygulamaları,
21. Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı'na yönelik Radyoterapi sürecini devam ettirebilmek amacıyla restorasyonlar yapılması ve kanser hastalarımıza radyoterapi uygulamalarına devam edilmesi,
22. Covid-19 servislerinde araştırma görevlileri için dinlenme ve çalışma odaları,
23. Covid-19 yataklı servisi için sedyeli hasta taşıma rampaları,
24. Ana Binamızda yatan Covid-19 hastalarının tomografi çekimleri için Covid-19 ek servis binasında yer alan Covid-19 Tomografi ünitesine nakilleri ana binamız içerisindeki birimlerin korunması amacıyla ayrı bir güzergah belirlenerek ambulans ile gerçekleştirildi. Güzergahın tamamen diğer alanlardan ayrılması, bu güzergahın bütün çalışanlarımızın ve halkımızın dikkatini çekmek amacıyla Covid-19 güzergahı olduğunu gösteren levhalar ile işaretlenmesi,

25. Hastane dışına konteynerler getirilerek Covid-19 bekleme alanı, sürüntü alma çadırı ve Covid-19 polikliniği oluşturulması,
26. Covid-19 hastalarının tanı ve tedavisinde kullanılmak üzere çok sayıda cihaz ve ilaç alınması (PCR tanı kitleri, mekanik ventilatör, videolaringoskop, yüksek akımlı nazal oksijen kanülleri, kapalı devre aspirasyon sistemi, portabl ventilatörler, çok sayıda ilaç, diyaliz cihazı vb...),
27. Pandemi sürecinde personelimizin ihtiyaç duyduğu bütün Kişisel Koruyucu Ekipmanların (Tulum, önlük, N95 maske, N99 maske, gözlük, siperlik, cerrahi maske, eldiven, el dezenfektanı, diğer temizlik malzemeleri, çizme, bone, hastane çalışma formaları vb.) eksiksiz bir şekilde temin edilmesi,
28. Binanın tamamının temin edilen yer ve yüzey dezenfektanları ile düzenli olarak dezenfekte edilmesi,
29. Personelimize koronavirüs bulaşını önlemek amacıyla sürecin başından bu yana uyguladığımız yerinde yemek hizmeti sunumu uygulaması için tek kullanımlık mutfak ekipmanlarının temin edilmesi,
30. Hastanemizin fiziksel yapısını pandemi koşullarına uygun hale dönüştürmek amacıyla kullanılacak olan alt yapı malzemelerinin (Sıhhi tesisat malzemeleri, vakum ve oksijen tesisat malzemeleri, alçı pan, çimento, tuğla, alüminyum doğrama, cam panel, kapı vb...) eksiksiz bir şekilde temin edilmesi,
31. Süreç boyunca yukarıda bahsedilen malzemelerin stok durumunun yönetilmesinde kriz yönetim stratejisinin yürütülmesi, pandemiye yönelik gerek arşiv gerekse ayniyat malzemeleri için yeni depo alanlarının oluşturulması,
32. Covid-19 aşı odalarının T.C. Sağlık Bakanlığı ve Bilim Kurulunun Rehberine bağlı kalınarak oluşturulması. Aşı odalarının Merkezi Hekim Randevu Sistemine tanımlanması şeklinde sıralanabilir (Resim 1, 2, 3).

Yukarıda bahsedilen bütün ayrıntılar ve uygulamalar bir pandeminin bir hastanenin fiziksel yapısını ve çalışma dinamiğini nasıl etkilediğini ve değiştirdiğini bizlere göstermektedir.



**Resim 1**

Hastanemizde yapılan birçok mimari, yapısal değişiklikler ve uygulamalar.





ler henüz 2020'nin ilk iş gününde hastane yönetimi tarafından çok önemsendi ve pandemi boyunca özellikle Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı ile birebir defalarca yapacağımız toplantıların birincisi **02.Ocak.2020** tarihinde düzenlendi, bu toplantıda özellikle enfeksiyonun Ülkemize geliş durumu, kişisel koruyucu ekipman temini, çalışma düzeni ve hastanenin fiziksel yapısında ne gibi değişiklikler yapılabileceği üzerinde duruldu.

**10.Ocak.2020** tarihinde başkanlığını T.C. Sağlık Bakanı Sayın Dr. Fahrettin Koca'nın yaptığı Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilim Kurulu oluşturuldu (1).

**24.Ocak.2020** Koronavirüs Bilim Kurulu "Sağlık Çalışanları Rehberini" yayınladı.

**01-28.Şubat.2020** tarihleri arasında tüm akademik ve idari personelimize gruplar halinde Koronavirüs ile ilgili bilgilendirme ve eğitim toplantıları düzenlendi. Hastanemizde bu süreç içerisinde koronavirüs farkındalığı oluşturmak amaçlandı. Şubat ayı içerisinde farklı kliniklere koronavirüs dışı sebeplerle yatan bazı hastalarımızın ilgili kliniklerde çalışan akademik personelimiz tarafından semptomlarının ve klinik tablolarının dikkatli bir şekilde gözlenmesi ve sorgulanması, bu hastalarımızdan PCR sürüntü testi istenmesi ve numunelerin alınmış olması Şubat ayı içerisinde yapılan bilgilendirme ve eğitim toplantılarının Koronavirüs farkındalığını sağlayarak amacına ulaştığını gösterdi.

**26.Şubat.2020** Hastane Pandemi Kurulu oluşturuldu.

**11.Mart.2020** Dünya Sağlık Örgütü Covid-19'u Pandemi olarak ilan etti.

**11.Mart.2020** Sağlık Bakanımız Sayın Dr. Fahrettin Koca tarafından Türkiye'de ilk koronavirüs vakası tespit edildiği ilan edildi.

**12.Mart.2020** Hastanemizde ziyaretçi kısıtlaması getirildi. Kargoların ve kuryelerin bina içine girişleri engellendi.

**12.Mart.2020** Isparta İl Sağlık Müdürlüğünde geniş katılımlı İl Hıfzıssıhha Kurulu toplantısı düzenlendi, bilgi alış verişi yapıldı, tavsiyeler alındı ve alınacak önlemler görüşüldü.

**16.Mart.2020** Geniş katılımlı Covid-19 bilgilendirme toplantısı öncelikle öğretim üyelerine yönelik toplantımız ile tekrar başlatıldı. Bu toplantıda Covid-19 ile ilgili planlamalarımız paylaşıldı.

**16-20.Mart.2020** tarihleri arasında Şubat ayı içerisinde

de olduğu gibi tekrar tüm akademik ve idari personelimize gruplar halinde Koronavirüs ile ilgili bilgilendirme ve eğitim toplantıları düzenlendi.

**17.Mart.2020** T.C.Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından sağlık kuruluşlarındaki yoğunluğun en aza indirilmesi ve sağlık personelinin üzerindeki yükün azaltılması amacıyla "Elektif İşlemlerin Ertenilmesi ve Diğer Alınacak Tedbirler" konulu resmi yazı yayımlandı. Bu yazının özellikle 1. maddesinde Acil bir durumu olmayan hastaların öncelikle aile hekimliklerinden hizmet almasının teşvik edilmesi, 2. maddesinde ise Acil olmayan elektif cerrahi işlemlerin mümkün olduğunca daha uygun bir tarihe planlanması gerektiği bilgilendirildi.

**17.Mart.2020** tarihinde Hastane Yönetim Kurulu toplantısı yapıldı, bu toplantıda 17 maddelik koronavirüs ile mücadeleye yönelik kararlar alındı.

**17.Mart.2020** tarihinde acil olmayan elektif ameliyathanelerin ertelenmesi ve hastanemizde taburculuk işlemlerinin hızlandırılması ve böylece hastanemizin pandemiye hazırlanması ile ilgili öğretim elemanlarımıza ilk bilgilendirme mesajı gönderildi.

**17.Mart.2020** tarihinden itibaren yakın temasın önlenmesi amacıyla yemekhane masa ve sandalyelerinin azaltılması ve yemek saatlerinin düzenlenmesi yapıldı. Bu kapsamda öğretim üyesi yemekhanesi kapatıldı ve sonrasında öğretim üyeleri, araştırma görevlileri, hemşire, yardımcı sağlık personelleri ve temizlik görevlilerine kendi çalışma alanlarında yemek uygulamasına geçildi. Diğer idari personele yemekhanede sosyal mesafe korunarak, sandalyeler azaltılarak yemek servisi gerçekleştirildi.

**17.Mart.2020** Türkiye'de koronavirüsten ilk ölüm ilan edildi.

**18.Mart.2020** Poliklinik binası iç girişine triaj uygulaması başlatıldı.

**18.Mart.2020** Covid-19 pandemisi nedeniyle hastanemizde takip edilmesi gereken hastaların tedavi sürecinde (17.03.2020 tarihli hastane yönetim kurulunda alınan karar gereği) hastanemiz yönetimi tarafından belirlenen tüm alanlarda çalışmak üzere tüm hekimlerimizin görevlendirilmeleri yapıldı.

**18.Mart.2020** Covid-19 pandemisi nedeniyle hastanemizde çalışan hemşire, yardımcı sağlık personeli ve idari personellerin (17.03.2020 tarihli hastane yönetim kurulunda alınan karar gereği) salgın sürecinde yer almak üzere görevlendirilmeleri yapıldı.

**19.Mart.2020** Birinci Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı. Covid-19 hastaları için ayrılan alanların (Acil servis, yataklı servis, erişkin ve çocuk yoğun bakım) ve bu alanlarda görev alacak personellerin belirlenmesine ait yedi maddelik kararlar alındı ve uygulamaya geçildi.

**20.Mart.2020** T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından Pandemi hastaneleri yazısı yayınlandı. Bu yazının 2. maddesi gereği (2.Madde; Bünyesinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Göğüs Hastalıkları, İç Hastalıkları uzmanı hekimlerden en az ikisinin bulunduğu ve 3. seviye erişkin yoğun bakım yatağı bulunan hastaneler Pandemi Hastanesi olarak kabul edilir. Pandemi sürecince Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İç Hastalıkları veya Göğüs Hastalıkları Uzmanı başka bir hastaneden görevlendirme yolu ile karşılanabilir. Pandemi Hastanesi: COVID-19 tanısı almış (test pozitif) vakaların tedavi sürecinin yapılmış olduğu hastane olarak tanımlanır) hastanemiz 'Pandemi Hastanesi' olarak ilan edildi.

**20.Mart.2020** Pandemi hastaneleri yazısının 10. maddesi gereği (10. Madde pandemi hastanesinin başhekim/mesul müdürü, normal işleyişini aksatmayacak şekilde klinik yatakların, yoğun bakımların, ameliyathanenin kullanılması ve personel görevlendirmesi konusunda tam yetkilidir) hastane yöneticisinin tam yetkili olduğu ilan edildi.

**20.Mart.2020** Hastanemiz binası bütün giriş kapıları önünde Triaaj planı oluşturuldu.

**21.Mart.2020** tarihinde Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik yayınlandı, Bu yönetmelik gereği araştırma görevlilerinin eğitim gördükleri kurum dışındaki aynı il sağlık tesislerine 3 ayı geçmemek üzere görevlendirilebilecekleri ilan edildi.

**22.Mart.2020** Hastanemiz önüne Triaaj çadırları kuruldu ve hastane binamız giriş kapıları önünde, hastanemiz dışında triaj uygulamasına geçildi.

**21-25.Mart.2020** tarihleri arasında Laringoskop ve video laringoskop ile entübasyon eğitim videosu. Acil Serviste izole hastaya yaklaşım ve numune alınması eğitim videosu. Yoğun bakımda bulaşıcı hastalık taşıyan hastaya yaklaşım, entübasyon ve mekanik ventilasyon ayarları eğitim videosu. Covid-19 enfeksiyonu bulunan hasta servisleri ve yoğun bakımda sağlık personelinin giyinme ve kişisel korunma tedbirleri eğitim videosu ve Covid-19 enfeksiyonu bulunan hasta servisleri ve yoğun bakımda sağlık personelinin

tulum giyme-çıkarma eğitim videosu çekimleri yapıldı tüm personel bu konuda eğitildi ve ilgili sunumlar hastanemiz web sayfasında sürekli yayınlandı. Ayrıca pandemi boyunca T.C. Sağlık Bakanlığı bilim kurulu rehberi hastanemiz web sayfasında düzenli ve güncel olarak yayınlandı ve Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden bilgilendirmeler ve uyarılar yapıldı.

**24.Mart.2020** Pandemi hastanesi olarak ilan edilen hastanemizin T.C. Sağlık Bakanlığının talimatları da dikkate alınarak, 17 maddelik genel işleyiş ve kuralları hazırlanarak tüm personele tebliğ edildi.

**25.Mart.2020** İl Sağlık Müdürlüğü'nün talebi üzerine Resmi Gazete'de 21.03.2020 tarihinde yayımlanan 'Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik' gereği 1 Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve 1 Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Ana Bilim Dalından araştırma görevlileri Şehit Yunus Emre Hastanesine 3 ay süreyle görevlendirildi.

**28.Mart.2020** Covid-19 ek binamıza Covid-19 şüpheli hasta kabulü ve bu alanda çalışmak üzere ana bilim dallarından öğretim üyesi, araştırma görevlisi ve yardımcı sağlık personeli görevlendirilmesi gerçekleştirildi. Bu tarihe kadar hastanemize başvuran bazı Covid-19 şüpheli hastalar Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı tarafından ilgili servislerine yatırılarak tedavi edildiler, bazı hastalarımız ise sürecin başında ilimizde Covid-19 şüpheli ve Covid-19 (+) hastaların yatırıldığı Şehit Yunus Emre Hastanesine nakledildiler.

**29.Mart.2020** Covid-19 hastaları için ayrılmış olan bilgisayarlı tomografi ünitesinde ilk hastamıza tomografi çekimi gerçekleştirildi.

**29.Mart.2020** İl Sağlık Müdürlüğü'nün talebi üzerine Kredi Yurtlar Kurumunda yurt dışından gelen vatandaşlarımızdan PCR çalışması için sürüntü almak amacıyla 2 Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, 2 Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dallarından Araştırma Görevlileri görevlendirildi.

**01.Nisan.2020** Kredi Yurtlar Kurumunda Covid-19 (+) olarak tespit edilen hastalarımızın yerinde muayene ve değerlendirmesi için 2 Öğretim Üyesi, 4 Araştırma Görevlisi, 6 Hemşire görevlendirildi.

**02.Nisan.2020** Hastanemize Kredi Yurtlar Kurumundan Covid-19 (+) olarak tespit edilen hastaların kabul edileceği karara bağlandı ve hastanemizde son kontroller yapıldı. Hastanemize Kredi Yurtlar Kurumundan Covid-19 (+) olarak tespit edilen hastaları

mızın **02.Nisan.2020** tarihinde geleceği, bu nedenle hastanemizde taburculuk işlemlerinin hızlandırılması gerektiği ile ilgili personellerimize bilgilendirme mesajı gönderildi.

**02.Nisan.2020** İlk Covid-19 (+) hastalarımız Covid-19 hastalarımız için ayrılan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon binamıza ve Ana Binamızın 6. kat a, b ve c bloklarına Kredi Yurtlar Kurumundan transfer edildiler.

**03.Nisan.2020** Covid-19 ilişkili hasta onam formu tüm ana bilim dallarına tebliğ edildi.

**08.Nisan.2020** İkinci Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**17.Nisan.2020** Üçüncü Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**20.Nisan.2020** Dördüncü Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**04.Mayıs.2020** T.C. Cumhurbaşkanlığı tarafından Covid-19 normalleşme planı ilan edildi.

**29.Mayıs.2020** SDÜ Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı gerekli düzenlemelerin yapılması ve ekipmanlarının tamamlanması sonrasında Covid-19 Laboratuvarı olarak yetkilendirildi.

**01.Haziran.2020** Daha dikkatli olmamız gereken "Yeni Normal" dönemine girildi.

**01.Haziran.2020** T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu tarafından sağlık kurumlarında normalleşme rehberi yayımlandı.

**01.Haziran.2020** Beşinci Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı. Daha dikkatli olmamız gereken normalleşme hazırlığına yönelik 20 maddelik kararlar alındı ve uygulamaya geçildi.

**01.Haziran.2020** Ana Bilim Dallarına poliklinik hizmetlerinin hızlandırılması ile ilgili yazı gönderildi.

**01.Haziran.2020** Hastanemize başvuran özellikle poliklinik hastalarımıza yönelik en kısa sürede hastaneden ayrılmalarına ilişkin her saat anons uygulaması başlatıldı.

**01.Haziran.2020** Ana Bilim Dallarına Poliklinik randevu sistemine geçilmesi ile ilgili yazı gönderildi.

**10.Haziran.2020** Hastanemizin dışına preoperatif hastalara sürüntü alma çadırı kuruldu.

**12.Haziran.2020** Tüm personele genel işleyiş ve dikkat edilmesi gerekenler hakkında yazı gönderildi.

**17.Haziran.2020** SDÜ Hastanesi PCR Laboratuvarı hizmet vermeye başladı.

**17.Haziran.2020** Ana Bilim Dallarına preoperatif PCR testi uygulama prosedürü duyuruldu.

**24.Haziran.2020** Altıncı Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**28.Haziran.2020** Yeni Normal dönemde sağlık kuruluşlarında izlenecek / yatırılacak / yatan hastalar için PCR testi prosedürü duyuruldu.

**10.Temmuz.2020** Yoğun Bakım B salonu Covid-19 dışı diğer hastaların hizmetine açıldı.

**27.Temmuz.2020** Yedinci Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**05.Ağustos.2020** Isparta Valiliğinde Pandemi toplantısı yapıldı ilin verileri görüşüldü.

**07.Ağustos.2020** Tüm personelimize maske, mesafe ve temizlik kurallarına uymaları ile ilgili bilgilendirme ve hatırlatma mesajı gönderildi.

**25.Ağustos.2020** Sekizinci Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**02.Eylül.2020** Tüm personelimize maske, mesafe ve temizlik kurallarına uymaları ile ilgili bilgilendirme ve hatırlatma mesajı gönderildi.

**04.Eylül.2020** Yoğun Bakım B salonu tekrar sadece Covid-19 hastaları için hizmet vermeye başladı.

**09.Eylül.2020** Tüm personelimize maske, mesafe ve temizlik kurallarına uymaları ile ilgili bilgilendirme ve hatırlatma mesajı gönderildi.

**10.Eylül.2020** Dokuzuncu Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**13.Eylül.2020** Covid-19 (+) hasta başvurusundaki artış nedeniyle ana bina 6. kat a, b ve c blokları boşaltıldı, personelimiz bu durum hakkında mesaj ile bilgilendirildi.

**29.Eylül.2020** Onuncu Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**30.Ekim.2020** On birinci Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**12.Kasım.2020** Isparta Valiliğinde sadece il başhekimlerinin katılımı ile mevcut durum ve alınacak önlemler toplantısı yapıldı.

**16.Kasım.2020** On ikinci Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**17.Kasım.2020** Sayın Cumhurbaşkanımız Recep Tayyip Erdoğan tarafından Covid-19 pandemisine yönelik yeni tedbirler açıklandı.

**19.Kasım.2020** Covid-19 acil birimimize Covid-19 (+) hasta başvuru sayısındaki artış nedeniyle Covid-19 acil birimimizin hemen yanında yer alan Kardiyopulmoner Rehabilitasyon ünitemiz gerekli ekipmanları sağlanarak Covid-19 acil birimimize dahil edildi, ayrıca 6. kat yoğun bakımımız Covid-19 yoğun bakım olarak gerekli ekipmanları sağlanarak hizmete açıldı ve 3. Basamak yoğun bakım olarak tescil edildi.

**26.Kasım.2020** Resmi Gazete'de Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik yayımlandı. Bu yönetmeliğe göre araştırma görevlilerinin eğitim gördüğü kurumda veya aynı il içerisindeki sağlık tesislerinde üçer aylık süreler halinde bir yıl içinde en fazla iki defa görevlendirilebileceği belirtildi.

**30.Kasım.2020** Covid-19 (+) hasta sayısındaki artış nedeniyle hastanemiz dışında Covid-19 poliklinik uygulaması için konteyner'lar poliklinik binamızın önüne yerleştirildi. Bu alan bir hasta bekleme konteyneri, bir Covid-19 poliklinik konteyneri ve bir sürüntü alma çadırı olarak düzenlendi.

**30.Kasım.2020** Sayın Cumhurbaşkanımız Recep Tayyip Erdoğan tarafından Covid-19 pandemisine yönelik yeni önlemler açıklandı.

**15.Aralık.2020** On üçüncü Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**30.Aralık.2020** İlk CoronaVac aşısı Ülkemize geldi.

**01.Ocak.2021** İngiltere kaynaklı mutasyonlu virüsün tespit edildiği Sağlık Bakanımız Sayın Dr. Fahrettin Koca tarafından ilan edildi.

**12.Ocak.2021** On dördüncü Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**12.Ocak.2021** Covid-19 aşı uygulama odalarına ve

personel görevlendirmelerine dair hazırlıklarımız tamamlandı.

**13.Ocak.2021** Tüm personelimize aşı planlaması ile ilgili bilgilendirme mesajları gönderildi.

**13.Ocak.2021** Sağlık Bakanımız Sayın Dr. Fahrettin Koca Covid-19 aşısını oldu.

**14.Ocak.2021** SDÜ Hastanesinde Covid-19 aşı uygulamaları başladı.

**06/07.Şubat.2021** SDÜ Hastanesinde Covid günleri tedavi yaklaşımı sempozyumu düzenlendi.

**10.Şubat.2021** Sağlık Bakanımız Sayın Dr. Fahrettin Koca tarafından Pandemiye yönelik "Yerinde Karar" dönemi ilan edildi.

**11.Şubat.2021** Sağlık personellerine yönelik 2. doz aşılama işlemleri başladı.

**16.Şubat.2021** On beşinci Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**20.Şubat.2021** Sağlık Bakanımız Sayın Dr. Fahrettin Koca tarafından "Yerinde Karar Dönemi ile Kademeli Normalleşme" açıklaması yapıldı.

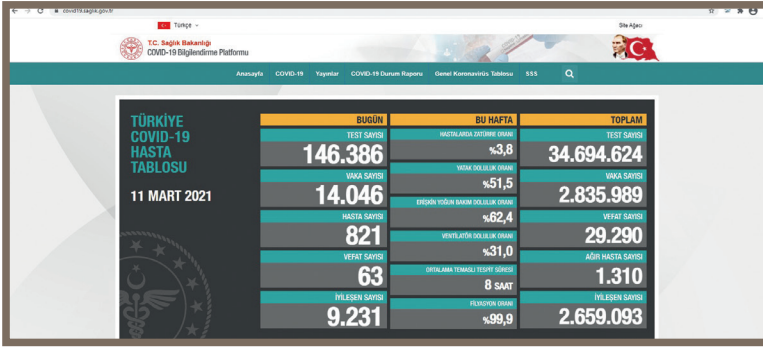
**01.Mart.2021** Sayın Cumhurbaşkanımız Recep Tayyip Erdoğan tarafından "Yeni Kontrollü Normalleşme" dönemi açıklandı.

**09.Mart.2021** On altıncı Hastane Pandemi Kurulu Toplantısı yapıldı.

**11.Mart.2021** itibariyle Dünya Sağlık Örgütü'nün Covid-19'u Pandemi olarak ilanının ve T.C. Sağlık Bakanlığının Türkiye'de ilk vaka tespit edildiğini ilanının üzerinden 1 yıl geçmiş oldu.

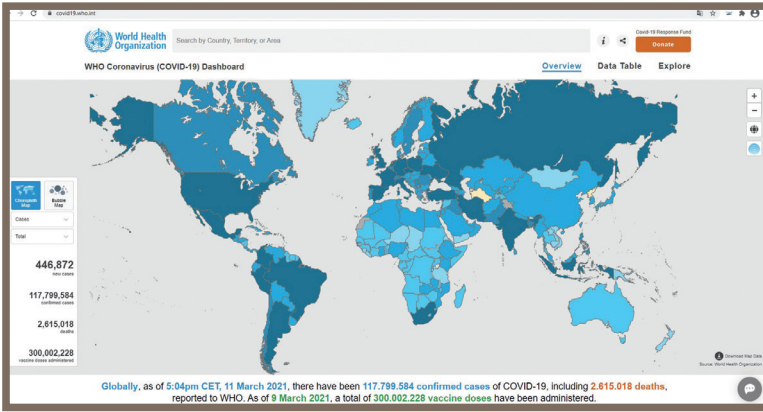
**11.Mart.2021** tarihi itibariyle T.C. Sağlık Bakanlığının Covid-19 bilgilendirme platformunda sürecin başından bu yana toplam 2.835.989 vaka ve 29.290 ölüm (1) (Resim 4), yine aynı tarih itibariyle Dünya Sağlık Örgütü'nün resmi web sayfasında Dünya genelinde doğrulanmış toplam 117.799.584 vaka ve 2.615.018 ölüm bildirilmiştir (3) (Resim 5).

**11.Mart.2021** Bu makale Pandeminin birinci yılının hastanemizdeki yönetim sürecini kapsamaktadır. Bir yıl boyunca özellikle T.C. Cumhurbaşkanlığı, T.C. Sağlık Bakanlığı, T.C. İçişleri Bakanlığı, T.C. Milli Eğitim Bakanlığı ve Isparta İl Hıfzıssıhha Kurulları tarafından çok sayıda genelge ve talimatlar yayınlandı.



Resim 4

11 Mart 2021 tarihi itibariyle T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Bilgilendirme Platformu Tablosu.



Resim 5

11 Mart 2021 tarihi itibariyle Dünya Sağlık Örgütü Covid-19 Gösterge Tablosu.

Bu genelgeler içerisinde hastanemizi ilgilendiren çok sayıda uygulamalar oldu, bu genelgeler ve talimatlar bütün personellerimiz ile çok hızlı bir şekilde paylaşıldı ve hastane yönetimi olarak uygulanması gerekenler vakit kaybetmeden hayata geçirildi. Bu süreç içerisinde "Yeni Normal", "Yerinde Karar", "Yerinde Karar Dönemi İle Kademeli Normalleşme / Yeni Kontrollü Normalleşme" dönemleri ile pandemiyi ülkemizdeki seyrine göre, birçok dengeler gözetilerek, birçok uygulamalar gerçekleştirildi, artık pandemiyi ikinci yılına **11.Mart.2021** itibariyle girmiş bulunuyoruz. Henüz Pandemi bütün gerçekliği ile hayatımızdadır, özellikle İngiltere, Brezilya ve Güney Afrika varantları gündemde yer almaktadır.

Bu süreç doğruların yanlışların sürekli tartışıldığı çok dinamik bir süreçti, yukarıda bahsedilen kronoloji içerisinde kurum disiplinini, dinamizmini ve bilimselliğini **16** kez düzenlenen ve içerisinde karar vericiler olarak pandemiyi yöneten ve yaşayan öğretim üyelerinin ve idari personellerinin olduğu gelenek haline dönüştürdüğümüz, çok önemseydiğimiz ve kurum hafızasına büyük katkı sağlayacağına inandığımız pandemi süreci ile ilgili **93** çok önemli kararların alındığı ve uygulandığı pandemi kurulu toplantılarına dikkat çekmek istiyoruz. Bu toplantılar günlük, haftalık ve aylık gelişmelerin, Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi, Isparta ve Türkiye dinamiklerinin, bilimsel ve toplum-

sal verilerin bütün yönleri ile değerlendirilerek çok yakından takip edildiği, genellikle her ay, ancak gereklilik arz ettiği takdirde acil olarak gerçekleştirilen ve ortak akıl kullanılarak olması gerektiği gibi bilimsellik çerçevesinde kararların alındığı toplantılardı. Bu toplantılarda alınan kararlar tüm personelimiz ile şeffaf bir şekilde paylaşıldı, inanıyoruz ki, bu kurullarda alınan kararlar hem bir ders, hem bir arşiv niteliğindedir hem de gelecekte yeni pandemiler yaşandığı takdirde yapılacak çalışmalara ışık tutma niteliğindedir. Ayrıca pandemi süresi boyunca pandemide görev alan farklı ana bilim dalları ile gerek akademik gerekse idari personellerimiz ile defalarca toplantılar düzenlendi ve uygulamalar gerçekleştirildi. Yine bu süreç içerisinde koronavirüs ile enfekte olan ve hastanemizde yatarak ya da evinde izole edilerek tedavi almak zorunda kalan personellerimiz oldu.

**Sonuç itibariyle Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi bu dinamik süreci olması gerektiği gibi çok dinamik bir şekilde yürütmüştür. Bu süreç içerisinde;**

**1-Kendi bünyesinde yatan hastaların tanı ve tedavisini başarıyla yürütmüştür.**

**2-Bünyesindeki PCR Laboratuvarı ile ilimize ve bölgeye hizmet vermiştir.**

**3-Isparta ili genelinde İl Sağlık Müdürlüğüne Kredi Yurtlar Kurumundaki hastalarımızın tanı sürecinde akademik personel desteğinde bulunmuştur.**

**4-Isparta ili genelinde İl Sağlık Müdürlüğüne Kredi Yurtlar Kurumundaki hastalarımızın yerinde değerlendirilmesi ve tedavi sürecinde akademik ve idari personel desteğinde bulunmuştur.**

**5-Isparta ili Şehit Yunus Emre Hastanesindeki hastalarımızın tanı ve tedavi sürecinde görev almak üzere akademik personel desteğinde bulunmuştur.**

**6-Isparta İli Hıfzıssıhha Laboratuvarı kuruluş ve işleyişine laboratuvar teknisyeni, Rektörlüğümüz ise teçhizat (PCR cihazı) desteğinde bulunmuştur.**

**7-Isparta Halk Sağlığı Başkanlığına Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı ve Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı araştırma görevlileri filyasyon görevi için görevlendirilmiştir.**

Yukarıda sunulan kronoloji içerisinde Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi süreci başından bu yana olması gerektiği gibi çok yakından takip etmiştir. Pandemi sürecindeki sorumluluğunu pandemi kurulları aracılığı ile günlük verileri analiz ederek sonraki günlerde yaşanabilecek gelişmeleri ve doğabilecek sorunları önceden tespit edip, tespit ettiği sorunlara çözüm bulup, bu çözümleri çok hızlı bir şekilde uygulayarak göstermiştir. Bu süreçte il içerisinde gerek akademik ve idari personel, gerekse teçhizat desteği sağlayarak sürece dahil olmuş, kurulduğu günden bu yana edinmiş olduğu tecrübesini pandeminin her alanında göstermiştir. Sizlere sunmuş olduğumuz bu kaynak pandeminin hastanemizde nasıl yönetildiği hakkında önemli bir arşiv niteliği taşıması ve gelecekte tekrar yaşanabilecek yeni bir pandemi ve buna benzer toplumsal afetler için de rehber kaynak olması ümit edilerek hazırlanmıştır. Pandemi henüz bitmiş değildir, **toplumsal uyumun** bu süreçteki tartışmasız tek doğru olduğu gerçeği ile önlemlere azami ölçüde dikkat edilmesi gerekmektedir.

Son söz; Pandemi sürecinde ben değil biz anlayışı ile süreci yürüten, gerek kurullarda gerekse hastalarımızın tanı ve tedavi sürecinde görev alarak büyük sorumluluk üstlenen tüm Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi üyesi çalışma arkadaşlarımıza ve Ülkemizdeki sağlık çalışanlarına göstermiş oldukları destek, dikkat, özen ve özveri için sonsuz teşekkür ediyoruz, bu süreçte hayatını kaybeden tüm sağlık çalışanlarını Rahmetle anıyoruz, ailelerine sabırlar diliyoruz ve **tüm insanlığa Pandeminin olmadığı bir Dünya diliyoruz.**

## Kaynaklar

1. <https://www.saglik.gov.tr/>
2. Çöl M, Güneş G. Covid-19 salgınına genel bir bakış. Memikoğlu O, Genç V. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Covid-19. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi. 2020;1-8
3. <https://covid19.who.int/>

## COVID-19 PANDEMİSİNİN ÜROLOJİ PRATIĞINE ETKİSİ: İKİ MERKEZLİ ÇALIŞMA

### THE EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON UROLOGY PRACTICE: A TWO CENTER STUDY

Sefa Alperen ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Ahmet GÜZEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

<sup>2</sup>Aydın Devlet Hastanesi, Üroloji, Aydın

**Cite this article as:** Öztürk SA, Güzel A. The Effect of Covid-19 Pandemic on Urology Practice: A Two- Center Study. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):11-18.

#### Öz

#### Amaç

Covid-19 pandemisinin üroloji pratiğine olan etkisini farklı basamak iki hastanenin pandemi öncesi ve sonrası verilerini kullanarak değerlendirmek.

#### Gereç ve Yöntem

Mart 2020 pandemi sürecinin başlangıcı olarak kabul edilerek Mart 2021 yılına kadar geçen süre alınan kısıtlama kararlarına göre üç döneme ayrıldı. Bu süre içerisinde Aydın Devlet Hastanesi (ADH) ve Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi (SDÜ-AUH) üroloji polikliniğine başvuran hasta sayısı, acil servisten danışılan hasta sayısı, yapılan gününbirlik işlem ve ameliyat sayıları verileri retrospektif olarak toplandı. Toplanan veriler öncelikle bir yıl öncesi aynı zaman aralığı ile sonrasında iki hasta- ne arasında karşılaştırıldı.

#### Bulgular

İki hastanede de pandemi sürecinde poliklinik hasta sayılarında azalma gözlenirken pandeminin birinci döneminde bu azalma daha belirgindi ( $p<0,05$ ). Gününbirlik işlem sayılarının ortalaması SDÜ-AUH'de pandeminin ikinci ve üçüncü döneminde bir önceki yılın sayılarına yaklaşmıştır ( $p>0,05$ ). Onkolojik cerrahi işlem sayılarında SDÜ-AUH'de anlamlı değişiklik göz-

lenmedi ( $p>0,05$ ). Taş cerrahisi ortalama sayılarındaki azalma ADH'de daha belirgindi ( $p<0,05$ ).

#### Sonuç

Covid-19 pandemisinin olumsuz etkileri tüm dünyada ve ülkemizde halen devam etmektedir. Ülke genelinde hastanelerin birçoğunun pandemi hastanesine dönüştürülmesi ile sağlık sektöründe artan iş yükünün farklı tedavi basamaklarında hizmet veren iki hastanenin işleyişini nasıl etkilediğini gösterdik.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, pandemi, üroloji pratiği, iki merkezli çalışma

#### Abstract

#### Objective

To evaluate the effect of the Covid-19 pandemic on urology practice using the pre and post-pandemic data of secondary and tertiary healthcare institutions.

#### Materials and Methods

March 2020 was considered the beginning of the pandemic, and the timeframe until March 2021 was divided into three periods according to the restriction decisions. During this period, the number of patients admitted to the urology outpatient clinics, the number of patients consulted from the emergency department,

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dr.sefa.alperen@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** S.A.Ö : 0000-0003-4586-9298; A. G : 0000-0002-1101-1149



the number of daily procedures and operations that performed were collected at both Aydın State Hospital (ADH) and Süleyman Demirel University Research and Application Hospital (SDU-AUH), retrospectively. The collected data were first compared with the same three periods of the previous year, than between two hospitals.

### Results

While there was a decrease in the number of outpatient clinic patients during the pandemic process in both hospitals, this decrease was more evident in the pandemic's first period ( $p < 0.05$ ). The mean numbers of daily procedures were caught up with the previous year' in the second and third periods of the pandemic in SDU-AUH ( $p > 0.05$ ). No significant change was ob-

served in the number of oncological surgical procedures in SDU-AUH ( $p > 0.05$ ). The decrease in the mean number of stone surgery was more prominent in ADH ( $p < 0.05$ ).

### Conclusion

The negative effects of the Covid-19 pandemic continue in the world and our country. The health sector's workload has increased with the transformation of many hospitals across the country into pandemic hospitals. We demonstrated how the increasing workload impacts the two hospitals providing at different healthcare levels.

**Keywords:** Covid-19, pandemic, urology practice, two-center study

## Giriş

Dünya çapında şu ana kadar yaklaşık 123 milyon insanı enfekte eden ve 2,711,071 insanın ölümünden sorumlu tutulan Coronavirüs hastalığı (COVID-19)'nın etkeni bir RNA virüsü olan şiddetli akut respiratuar sendrom coronavirus 2 (SARS-CoV-2)'dir (1). Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde etyolojisi bilinmeyen ilk pnömoni vakasının bildirilmesinden sonra Çinli bilim adamları yeni virüs genomunu izole ederek bu veriyi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile paylaştılar (2). Hızlı vaka artışı sonrasında WHO tarafından, Mart 2020'de dünya çapında Covid-19 pandemisi ilan edildi (3). Ülkemizdeki ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde bildirildi (4). Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de bilim kurulunun önerileri doğrultusunda pandemi sürecinde hijyen önlemleri ve maske takma zorunluluğunun yanında sosyal kısıtlamalar ve sokağa çıkma yasağı kararları ile virüsün yayılmasının önüne geçilmeye çalışıldı.

Covid-19 pandemisi tartışmasız modern çağda sağlık sisteminin karşı karşıya kaldığı en zorlu sınavlardan biridir. Bu süreçte hizmet veren hastanelerdeki artan iş yükü nedeniyle tüm dünya devletleri sağlık sisteminin işleyişinde önlemler almak zorunda kalmıştır. Hastanelerin büyük bir çoğunluğu pandemi ya da karantina merkezlerine dönüştürülerek sadece Covid-19 hastalarına hizmet verecek hale getirilmiştir.

Pandemi sürecinde ürolojik hastaların değerlendirilmesi, tanı ve tedavisinde hangi hastalara öncelik verilmesi gerektiği konusunda dernekler tarafından çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır (5,6). Ülke çapında birçok üroloji kliniğinde bu kılavuzlara göre elektif ameliyatlara ertelenerek sadece acil cerrahiler ile onkolojik tanı

almış ve cerrahi müdahale gereken vakalar üzerinde odaklanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı pandemi sürecinin üroloji pratiğine olan etkisini, bir önceki yılın hasta verileri ile karşılaştırmaktır. Bununla birlikte diğer amacımız ise pandemi döneminde üroloji pratiği açısından ikinci basamak hastane ile üçüncü basamak hastane arasında fark olup olmadığını değerlendirmektir.

## Gereç ve Yöntem

SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı (23.03.2021,8/154) alınmasından sonra Mart 2020 – Şubat 2021 ve Mart 2019- Şubat 2020 yılları arasında:

- Üroloji polikliniğine başvuran hasta sayısı
  - Acil servisten danışılan hasta sayısı
  - Yapılan günübirlik işlemler
    - Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi (TRUSG-Bx)
    - İntravezikal BCG tedavisi
    - Ekstrakorporeal shockwave litotripsi (ESWL) sayıları
  - Onkolojik cerrahiler
    - Radikal nefrektomi (RN)
    - Radikal prostatektomi (RP)
    - Radikal sistektomi (RS)
    - Radikal orşiektomi (RO)
    - Transüretral Mesane Tümörü Rezeksiyonu (TUR-MT) sayıları
    - Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TUR-P) sayıları
    - Taş cerrahisi
      - Perkütan nefrolitotomi (PNL)
      - Üreterorenoskopi (URS) sayıları
- retrospektif olarak değerlendirildi.

Elde edilen veriler bir yıllık pandemi sürecinde alınan kısıtlama kararları ve bu kararların kaldırıldığı zaman dilimlerine göre kendi içerisinde üç döneme ayrıldı:

- 1.dönem: Mart, Nisan, Mayıs 2020
- 2.dönem: Haziran, Temmuz, Ağustos, Eylül, Ekim 2020
3. dönem: Kasım, Aralık 2020 ve Ocak, Şubat 2021

Pandemi sürecinde üç dönemin verileri aynı zaman diliminde bir önceki yıl ile ve iki hastane arasında karşılaştırıldı.

İki merkezli olarak planlanan çalışmada ikinci basamak Aydın Devlet Hastanesi (ADH) ve üçüncü basamak Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi (SDÜ-AUH) merkezlerinin verileri kullanıldı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışma analizinde IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22 istatistik programı kullanıldı. Veriler üzerinde tanımlayıcı istatistiksel analiz (sayı, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maximum değerler) ve normalite dağılımına uygunluk testleri yapıldı. Normal dağılıma uygun verilerin analizinde tek yönlü ANOVA, Student-t testi ve iki eş arasında farkın önemlilik testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann Whitney U, Wilcoxon ve Kruskal wallis testleri kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

### Bulgular

Pandemi sürecinin üç dönemi kendi içerisinde hastaların SDÜ-AUH üroloji polikliniğine başvurma sayılarına göre analiz edildiğinde anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Pandeminin birinci döneminde ortalama polikliniğe başvurma sayısı  $618\pm436$ , ikinci dönemde bu sayı  $1240\pm99$  ve üçüncü dönemde  $1155\pm83$  ola-

rak bulundu. Birinci dönem ile ikinci ve üçüncü dönem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0,05$ ) diğer dönemler arasında fark gözlemlenmedi. Pandemi sürecinde ve bir önceki yıl aynı zaman aralığında üroloji polikliniğe başvuran hasta sayılarının karşılaştırmalı verileri Tablo 1. de gösterildi.

SDÜ-AUH acil servisine başvuran ve üroloji tarafından değerlendirilmesi istenen hastaların sayısının dağılımının pandemi sürecindeki dönemler arasında farkı yokken ( $p>0,05$ ) bir önceki yıl ile karşılaştırıldığında acil servisten ürolojiye danışılan hasta sayısında anlamlı azalma gözlemlenmedi (ortalama  $13,5\pm4,4$  vs  $11,4\pm2,5$ ) ( $p>0,05$ ). Aksine ADH'de ürolojiye acil servisten danışılan hasta sayısında anlamlı azalma gözlemlendi (ortalama  $6,4\pm1,7$  vs  $4,3\pm2,4$ ,  $p<0,05$ ). İki hastanenin acil servisten ürolojiye danışılan hasta sayıları karşılaştırıldığında pandemi sürecinden ADH'nin daha fazla etkilendiği bulundu (ortalama  $11,4\pm2,5$  vs  $4,3\pm 2,4$ ) ( $p<0,05$ ).

Günübirlik işlemler açısından değerlendirildiğinde SDÜ-AUH'de yapılan TRUSG-bx sayıları pandemi sürecinin genelinde (ortalama  $11,3\pm7,6$ ) bir önceki yıla göre (ortalama  $19,5\pm8$ ) anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0,05$ ). Özellikle pandeminin ilk döneminde sadece dört hastaya TRUSG-bx yapılırken ikinci ve üçüncü dönemde bir önceki yılın sayılarına yaklaşmıştır ( $p>0,05$ ). Diğer günübirlik işlemler olan intravezikal BCG uygulanması ve ESWL'de benzer sonuçlar elde edildi. (Tablo 2.)

SDÜ-AUH üroloji bölümünde açık onkolojik vaka sayılarının değerlendirmesinde gerek pandemi sürecinin kendi içerisinde gerekse bir yıl öncesi aynı dönemlerle karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi. ADH'de son iki yıl içerisinde RP ve RS ameliyatı yapılmadığından değerlendirmeye alınmadı. (Tablo 3.)

Tablo 1

SDÜ-AUH ve ADH üroloji polikliniğine başvuran hasta sayılarının karşılaştırılması

	SDÜ-AUH		P değeri	ADH		P değeri
	2019-2020 Ortalama $\pm$ SS	2020-2021 Ortalama $\pm$ SS		2019-2020 Ortalama $\pm$ SS	2020-2021 Ortalama $\pm$ SS	
1.Dönem	1645 $\pm$ 127	618 $\pm$ 436	<0,05	3045 $\pm$ 74	1190 $\pm$ 820	<0,05
2. Dönem	1624 $\pm$ 170	1240 $\pm$ 99	<0,05	2906 $\pm$ 473	1572 $\pm$ 169	<0,05
3. Dönem	1503 $\pm$ 342	1155 $\pm$ 83	<0,05	3303 $\pm$ 75	1242 $\pm$ 240	<0,05
Bir yıllık ortalama	1589 $\pm$ 222	1056 $\pm$ 333	<0,05	3073 $\pm$ 340	1367 $\pm$ 426	<0,05

SDÜ-AUH: Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, ADH: Aydın Devlet Hastanesi

Tablo 2 SDÜ-AUH ve ADH günübürlük işlem sayılarının karşılaştırılması

		SDÜ-AUH		P değeri	ADH		P değeri
		2019-2020 Ortalama ±SS	2020-2021 Ortalama ±SS		2019-2020 Ortalama ±SS	2020-2021 Ortalama ±SS	
TRUSG-Bx	1.dönem	18,3±2,6	1,3±1,3	<0,05	2,3±0,5	0	<0,05
	2.dönem	16,6±3,5	13,4±1,9	>0,05	2±1,4	0,4±0,5	>0,05
	3.dönem	24,2±4,9	16,2±3,44	>0,05	3,5±1,2	0,25±0,5	<0,05
	Bir yıllık ortalama	19,5±8	11,3± 7,6	<0,05	2,58±1,3	0,25±0,45	<0,05
BCG	1.dönem	17±5,7	10,6±10,1	>0,05	2±1	0	<0,05
	2.dönem	22±2,9	25,20±2,3	>0,05	2,2±0,8	0	<0,05
	3.dönem	29,5±3,2	19,25±4,4	>0,05	2,25±0,9	2±1,4	>0,05
	Bir yıllık ortalama	23,3±8,3	19,6±11,1	>0,05	2,1±0,8	0,66±,12	>0,05
ESWL	1.dönem	21,33±6,6	13±6,5	>0,05	7±1	1±1,8	<0,05
	2.dönem	24,2±,19	21,2±2	>0,05	18,4±7,7	9±6,4	>0,05
	3.dönem	22,2±1,2	17±2,6	>0,05	16,7±2,5	4,7±4,5	<0,05
	Bir yıllık ortalama	22,8±5,8	17,7±7,1	>0,05	15±7	5,5±5,6	<0,05

SDÜ-AUH: Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, ADH: Aydın Devlet Hastanesi, TRUSG-Bx: Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi, BCG: intravezikal BCG uygulaması, ESWL: Ekstrakorporeal shock-wave litotripsi

Tablo 3 SDÜ-AUH ve ADH onkolojik vaka sayıları karşılaştırılması

		SDÜ-AUH		P değeri	ADH		P değeri
		2019-2020 ortanca (min-max)	2020-2021 ortanca (min-max)		2019-2020 ortanca (min-max)	2020-2021 ortanca (min-max)	
RP	1.dönem	4 (3-5)	0 (0-3)	>0,05	-	-	-
	2.dönem	3(1-4)	3 (0-5)	>0,05	-	-	-
	3.dönem	7 (6-9)	3,5 (1-8)	>0,05	-	-	-
	Bir yıllık ortalama	4 (1-9)	3 (0-8)	>0,05	-	-	-
RN	1.dönem	2 (1-3)	0 (0-2)	>0,05	0 (0-2)	0	>0,05
	2.dönem	2 (2-3)	2 (2-3)	>0,05	0 (0-1)	0	>0,05
	3.dönem	2 (1-2)	2 (1-2)	>0,05	0,5 (0-1)	0	>0,05
	Bir yıllık ortalama	2 (1-3)	2 (0-3)	>0,05	0(0-2)	0	<0,05
RS	1.dönem	1 (1-3)	1 (0-1)	>0,05	-	-	-
	2.dönem	0 (0-1)	2 (0-4)	<0,05	-	-	-
	3.dönem	1,5(0-3)	2 (2-3)	>0,05	-	-	-
	Bir yıllık ortalama	1 (0-3)	2 (0-4)	>0,05	-	-	-
RO	1.dönem	1 (0-2)	0 (0-1)	>0,05	0 (0-1)	-	>0,05
	2.dönem	1 (0-1)	1 (0-3)	>0,05	1 (0-1)	0 (0-1)	>0,05
	3.dönem	1(0-1)	1 (0-1)	>0,05	0,5(0-1)	-	>0,05
	Bir yıllık ortalama	1 (0-2)	1(0-3)	>0,05	0,5(0-1)	0(0-1)	<0,05

SDÜ-AUH: Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, ADH: Aydın Devlet Hastanesi, RP: Radikal Prostatektomi, RN: Radikal Nefrektomi, RS: Radikal Sıstektomi, RO: Radikal Orşiektomi

Tablo 4

SDÜ-AUH ve ADH arasında URS sayılarının karşılaştırılması

		SDÜ-AUH		P değeri	ADH		P değeri
		2019-2020 Ortalama ±SS	2020-2021 Ortalama ±SS		2019-2020 Ortalama ±SS	2020-2021 Ortalama ±SS	
URS	1.dönem	19±8,8	8,7±7	>0,05	86±15	40,6 ± 50	>0,05
	2.dönem	19,4±4	12,2± 3,7	<0,05	124±23,6	77,6±19	<0,05
	3.dönem	18,2±,1,5	14±4,5	>0,05	107±15	47±19	<0,05
	Bir yıllık ortalama	19± 4,6	12±4,9	<0,05	109±23	58±31,4	<0,05

SDÜ-AUH: Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi,  
ADH: Aydın Devlet Hastanesi, URS: Üreterorenoskopi

Taş cerrahisi için yapılan URS ameliyatlarının SDÜ-AUH ve ya ADH'de dağılımları pandemi sürecinin üç dönemi arasında farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Her iki hastanede pandeminin ikinci döneminde URS yapılan hasta sayısı bir yıl önceki aynı zaman aralığına göre anlamlı olarak azalmıştır ( $p<0,05$ ). Benzer şekilde bir yıllık pandemi süreci bir önceki yıl ile karşılaştırıldığında URS yapılan hasta sayısı özellikle ADH'de belirgin azalmıştır ( $p<0,05$ ). (Tablo 4).

SDÜ-AUH'de böbrek taş cerrahisi için yapılan PNL ameliyatlarının pandeminin üç dönemi içerisinde dağılımı birbirinden farklıdır ( $p<0,05$ ). Pandeminin ikinci döneminde yapılan ortalama PNL sayısı 6,4±0,8, birinci döneminde 1±1 ve üçüncü döneminde 2,5±0,6'dır. Özellikle pandeminin üçüncü döneminde bir önceki yıla göre belirgin fark gözlemlendi (ortalama 10,5±2 vs 2,5±1,2,  $p<0,05$ ). İki yıl birbiriyle karşılaştırıldığında yapılan PNL sayısında anlamlı azalma gözlemlendi (ortalama 9±3,5 vs 3,75±2,8,  $p<0,05$ ). ADH'de pandemi sürecinde toplam 3 hastaya PNL yapılmıştır. Bir önceki yıla karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlenmedi ( $p>0,05$ ).

Endoskopik üretral işlemler açısından verilerin analizinde SDÜ-AUH'de pandemi döneminde yapılan TUR-P ameliyatlarının dağılımı farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Pandeminin ilk dönemi ile ikinci dönemi arasında fark anlamlı iken (12±14 vs 30±8,  $p<0,05$ ) diğer dönemler arasında fark gözlemlenmemiştir. Özellikle pandeminin üçüncü dönemindeki ameliyat sayısı bir önceki yıl aynı zaman aralığındakine göre anlamlı olarak azalmıştır (ortalama 35,7±7 vs 25,2±2,8,  $p<0,05$ ). ADH'de pandeminin ikinci ve üçüncü dönemlerinde yapılan TUR-P ameliyat sayılarında bir önceki yılın aynı dönemleri ile karşılaştırıldığında belirgin azalma görüldü ( ortalama 8 (5-13) vs 2 (0-2) , ortalama 7(5-11) vs 1.5(1-4),  $p<0,05$ ). Hastanelerde yapılan yıllık ortalama TUR-P sayıları iki yıl arasında karşılaştırıldığında pandemi döneminde belirgin azalma tespit edildi.

(SDÜ-AUH: ortalama 34±9 vs 23,9±10,8; ADH ortalama 8(5-15) vs 1,5(0-13),  $p<0,05$ ).

SDÜ-AUH'de yapılan TUR-MT ameliyatı sayısı pandemi sürecinin ilk döneminde diğer iki dönemden daha az iken ikinci ve üçüncü dönem arasında fark gözlemlenmedi (ortalama 4,6 ± 4,7 vs 15,6±2,4 vs 12,2±3,  $p<0,05$ ). Yine pandeminin ilk döneminde bir önceki yıla göre belirgin azalma izlendi (ortalama 13±1,7 vs 4,6±4,7). ADH'de pandeminin üç dönemi arasında anlamlı fark gözlemlenmezken sadece pandeminin üçüncü döneminde bir önceki yıla göre belirgin azalma izlendi (ortalama 17,5±2,3 vs 8,5 ±5,  $p<0,05$ ) . Her iki hastanede de yapılan TUR-MT sayıları açısından iki yıl arasında anlamlı fark gözlemlenmedi.

Verilerin genel olarak iki hastane arasındaki karşılaştırmalı sonuçları şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1

Verilerin iki hastane arasında karşılaştırılması

## Tartışma

Çin'in Wuhan kentinde 2019 yılının sonunda başlayan ve tüm dünyada yıkıcı etkileri görülen Covid-19 pandemisi dünya ülkelerinin %95'inden fazlasına yayılmış durumdadır (7). Aşı ve benzeri tedavilerin bulunması insanlık için bir ümit olsa da içinde bulunduğumuz süreçten tamamen ne zaman çıkılabileceği tam olarak öngörülememektedir. Halen vaka sayılarındaki artışın önüne geçilememesi sağlık sektöründe salgın sürecinin başından beri devam eden aksaklıklara neden olmaktadır. Ülke çapında sağlık merkezlerinin büyük çoğunluğu pandemi hastanelerine dönüştürülerek yatak kapasitelerinin büyük bir kısmı bu yönde değerlendirildi. Hangi hastalara tedavi önceliğinin verilmesi konusunda net veriler olmasa da dünya çapında dernekler bu süreçte kılavuzlar yayınladı. Pandemi sürecinde üroloji hekimleri bu kılavuzlar doğrultusunda sağlık hizmetlerini devam ettirmeye çalışmaktadır.

Ürolithiazis özellikle ülkemizde sıkça görülen bir ürolojik sorundur (8). Renal kolik ile başvuran hastalarda ağrı kontrolünün sağlanması ve olası akut böbrek yetmezliğini önlemek için taşa bağlı obstrüksiyonun giderilmesi gerekir. Özellikle obstrüksiyona eşlik eden enfeksiyon durumlarında akut pyelonefrit gelişebileceği unutulmamalıdır. Covid-19 pandemisine bağlı olarak sağlık hizmeti veren hastanelerin pandemi merkezlerine dönüştürülmesi, yatak kapasitelerinde Covid-19 hastalarına öncelik verilmesi, ameliyathanelerde kullanılan mekanik ventilatör cihazlarının yoğun bakım üniteleri ve diğer servislerde kullanılması gerekliliği ameliyatların ertelenmesi zorunluluğunu doğurmuştur. Bu nedenle ürolojik hastalarda triajın nasıl yapılması gerektiği sorusunun cevabı Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından verilmeye çalışıldı (6). Benzer bir şekilde taş hastalarında uzman görüşü kanıt düzeyine sahip bir tedavi algoritması geliştirebilmek amacıyla EAU Taş Çalışma Grubu (EULIS) sahada aktif olarak çalışan ürologlarla anket çalışması düzenledi ve sonuçlarını yayınladı (9). Bu iki kılavuzda da cerrahi işlemlerin mümkün olduğu kadar ertelenmesi, obstrüksiyon ve/veya ciddi enfeksiyon durumunda double-j katater ve ya perkütan nefrostomi ile idrar drenajın sağlanması önerilmiştir. Flammia ve ark. taş hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada başvuran hasta sayısında pandemi süreci ve bir önceki yıl arasında fark olmadığını hatta pandemi süreci nedeniyle hastaneye başvurması geciken hastalarda kreatin düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (10). Bizim çalışmamızda her iki hastanede pandemi sürecinde bir önceki yıla göre taş cerrahisi sayısında ADH'de daha belirgin olmak üzere azalma gözlemlendi. ADH'nin tamamen pandemi hastanesine dönüşmesi ve ameliyatların uzun süre ertelenmesi bu ciddi azal-

manın sebebi olarak düşünülmektedir. SDÜ-AUH'nin Isparta ilindeki tek üçüncü basamak tedavi merkezi olarak çalışması ve pandemi döneminde cerrahi yapılacak hastaların diğer merkezlerden sevk edilmesi nedeniyle taş cerrahisindeki azalma ADH kadar derin olmamıştır.

Üroonkolojik vakalar açısından değerlendirildiğinde EAU 4 cm'den küçük renal kitlelerin tanı ve tedavi işlemlerinin pandemi döneminde düşük öncelikli olması nedeniyle altı aya kadar ertelenebileceğini belirtirken 4-10 cm arası kitlelerin tedavisinin üç ay içerisinde tamamlanması gerektiğini vurgulamıştır. Yine lokal invazif, 10 cm'den büyük, vena cavada trombusu olan ve semptomatik hastalarda tedavinin geciktirilmeden 6 hafta içerisinde yapılması gerektiğinin üzerinde durmuştur (6). Literatürde yayınların çoğunda prostat kanserli (PCa) hastalarda cerrahinin pandemi süresince ertelenebileceğini önemle vurgulanmıştır (11-13). EAU, makroskopik hematürisi ve/veya hematoglobü, görüntüleme yöntemleriyle mesane içerisinde kitleli olan hastalarda sistoskopi ve TUR-MT'nin hemen yapılmasını önerirken ilk TUR-MT patolojisinde kas dokusu izlenmeyen hastaların re-TUR-MT için hazırlanmasını belirtmiştir (14). Non-metastatik kasa invaziv mesane kanserlerinde RS için EAU üç aya kadar beklenebileceğini söylerken diğer üroloji derneklerinin çoğunluğu erken dönemde RS önermektedir (15,16). Testis kanserinin tedavisinin yüz güldürücü sonuçları göz önünde tutulduğunda orşiektominin hemen uygulanması gerekmektedir (17-19). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada pandemi döneminde bir önceki yıla göre onkoloji vakalarında %80'e varan azalma bildirilmiş (20). SDÜ-AUH verilerine göre bir önceki yıl ile anlamlı fark gözlenmezken, RS yapılan hasta sayısında artma saptandı. Üstte de belirtildiği gibi bunun sebebinin büyük şehirlerde pandemi sürecinin daha ciddi yaşanması, onkolojik hastaların ameliyat olabilmek için çevre il ve merkezlerden SDÜ-AUH'ye yönlendirilmesi olarak açıklamaktayız.

Pinto ve ark. Covid-19 pandemi sürecinde BPH ve endoürolojik tedavisi hakkındaki yazısında oldukça önemli bir noktaya dikkat çekmektedir. TUR-P'da kullanılan enerji yöntemleri ile prostat dokusunun rezeksiyonu, enükleasyonu, koagülasyonu ve ya vaporizasyonu yapılmaktadır. İşlem esnasında idrar ve kan ile birleşen irrigasyon solüsyonunun %33-%100 oranları arasında cerrahların korunma için kullandığı gözlüklere bulaştığı görülmektedir. Ek olarak prostat dokusundan çıkan dumanın solunmasının da virüs ile enfekte olma riski arttırabileceğinin üzerinde durulmaktadır (21). Dünya çapında üroloji dernekleri BPH için yapılması planlanan cerrahi girişimlerin pandemi süreci boyunca ertelenmesini, komplet obstrüksiyonu

olan hastaların üretral ya da suprapubik katater ile takibini önermektedir (16). Bizim çalışmamızda hem SDÜ-AUH hem de ADH'de yapılan TUR-P ameliyatlari özellikle pandeminin ilk döneminde olmak üzere bir önceki yıla göre belirgin oranda azalmıştır. Bu azalmada her iki hastanenin üroloji kliniklerinin üroloji derneklerinin önerilerini dikkate alarak planlama yapmasının da etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

TRUSG-Bx, ESWL ve intravezikal BCG tedavisi üroloji pratiğinde sıklıkla başvurulmuş hastanın işlem sonrasında hastanede yatışının gerekmediği gününbirlik işlemleridir. Dünya çapında 11 üroloji derneği tarafından ortak karar olarak PCa tanısında kullanılan TRUSG-bx işleminin pandemi süresince ertelenmesini, sadece yüksek riskli PCa şüphesi olanlar, lokal ileri evre veya semptomatik hastalarda yapılması gerektiği bildirilmiştir (16). EAU, pandemi döneminde ürolitiazise yaklaşım kılavuzunda ESWL yapılması planlanan hastaların işlemlerinin geciktirilmesini önerirken, gecikmeye bağlı yüksek ihtimalle kliniği kötüleşecek hastalarda (medikal tedaviye uygun olmayan semptomatik ve ya obstrüktif üreter taşları) ESWL uygulanabileceğini yayınladı (22). Mesane kanserinde uygulanan intravezikal BCG tedavisinde düşük ve orta riskli kasa invaze olmayan mesane kanserinde (KİOMK) altı ay kadar beklenebilirken, yüksek riskli KİOMK'de ise altı dozluk indüksiyon ve üç dozluk idame tedavisine başlanması gerekmektedir (14,23). Gününbirlik hastaların tedavi işlemlerinde özellikle pandeminin ilk dönemindeki belirgin azalma ADH'de diğer iki dönemde devam etmiştir. SDÜ-AUH'de ikinci ve üçüncü dönemde gününbirlik işlem sayısında belirgin artış göze çarpmaktadır. Bu artışın Isparta ili çapında Covid-19 vaka sayılarının azalması doğrultusunda gününbirlik işlemlerdeki kısıtlamaların açılmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Türkiye İstatistik Kurumu tarafından Aydın ili nüfusu 2020 yılında 1.119.084, Isparta ili nüfusu 440.304 olarak açıklanmıştır (24). ADH, toplamda yedi üroloji uzmanı ve dört aktif poliklinik ile hizmet vermektedir. SDÜ-AUH toplamda sekiz öğretim üyesi, sekiz araştırma görevlisi ve altı poliklinik ile hizmet vermektedir. 2019-2020 yılı ile pandemi süreci karşılaştırıldığında ADH'nin aylık ortalama üroloji poliklinik sayısı %45 oranında azalış gösterirken bu oran SDÜ-AUH'de %33 oranındadır. Pandeminin ilk döneminde SDÜ-AUH'de % 40 varan düşüş üçüncü dönemde %15'e kadar azalmıştır. ADH'de ise aynı oranlarda devam etmektedir. Bu süreçte uzun süre pandemi hastanesi olarak hizmet veren ADH'nin üroloji uzmanları halen aktif olarak Covid poliklinik ve servislerinde görev almaktadır. SDÜ-AUH'de pandemi hastanesi koşullarından daha hızlı çıkmış ve üroloji bölümü aktif

hizmet vermeye devam etmiştir. Pandemi sürecinde polikliniğe başvuran hasta sayılarındaki anlamlı azalma ADH'de acil servisten danışılan hasta sayılarında da kendini belli ederken SDÜ-AUH'de bu azalma anlamlı bulunmamıştır.

## Sonuç

Covid-19 pandemisi tüm dünyada ve ülkemizde yıkıcı etkilere sebep oldu, özellikle sağlık sektörüne ve sağlık çalışanlarının omuzlarına ciddi sorumluluklar yükledi. Fedakâr sağlık çalışanlarının çektiği sıkıntılar hepimiz tarafından bilinmektedir. Üroloji dernekleri bu süreçten hem hasta hem de hekimlerin en az zararlı çıkabilmeleri için çeşitli kılavuzlar yayınladı. Yaptığımız çalışmanın bu sürecin farklı iki basamak hastanesinin işleyişini nasıl etkilediğini en iyi şekilde gösterdiğine inanıyoruz.

## Kaynaklar

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://covid19.who.int>
2. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020 Feb;91:264-6.
3. nCoVsitrep11Apr2020-eng.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331780/nCoVsitrep11Apr2020-eng.pdf>
4. 20200720-covid-19-sitrep-182.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200720-covid-19-sitrep-182.pdf?sfvrsn=60aabc5c\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200720-covid-19-sitrep-182.pdf?sfvrsn=60aabc5c_2)
5. Stensland KD, Morgan TM, Moinzadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto JWF, et al. Considerations in the Triage of Urologic Surgeries During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol.* 2020 Jun;77(6):663-6.
6. Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, Knoll T, Gravas S, Babjuk M, et al. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: An Organisation-wide Collaborative Effort to Adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the Coronavirus Disease 2019 Era. *Eur Urol.* 2020 Jul;78(1):21-8.
7. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
8. Muslumanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. *Urol Res.* 2011 Aug;39(4):309-14.
9. Tefik T, Guven S, Villa L, Gokce MI, Kallidonis P, Petkova K, et al. Urolithiasis Practice Patterns Following the COVID-19 Pandemic: Overview from the EULIS Collaborative Research Working Group. *Eur Urol.* 2020 Jul;78(1):e21-4.
10. Flammia S, Salciccia S, Tufano A, Busetto GM, Ricciuti GP, Sciarra A. How urinary stone emergencies changed in the time of COVID-19? *Urolithiasis.* 2020 Oct;48(5):467-9.
11. Jin P, Park H, Jung S, Kim J. Challenges in Urology during the COVID-19 Pandemic. *Urol Int.* 2020 Nov 23;1-14.
12. Sanchez LR, Cathelineau X, Pinto AMA, Borque-Fernando Á, Gil MJ, Yee C-H, et al. Clinical and surgical assistance in prostate cancer during the COVID-19 Pandemic: implementation of

- assistance protocols. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2020 Jul 27;46(Suppl 1):50–61.
13. Gravas S, Fournier G, Oya M, Summerton D, Scarpa RM, Chlosta P, et al. Prioritising Urological Surgery in the COVID-19 Era: A Global Reflection on Guidelines. *Eur Urol Focus*. 2020 Sep 15;6(5):1104–10.
  14. Professionals S-O. EAU Guidelines: Non-muscle-invasive Bladder Cancer [Internet]. Uroweb. [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>
  15. Professionals S-O. EAU Guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. Uroweb. [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>
  16. Amparore D, Campi R, Checcucci E, Sessa F, Pecoraro A, Minervini A, et al. Forecasting the Future of Urology Practice: A Comprehensive Review of the Recommendations by International and European Associations on Priority Procedures During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol Focus*. 2020 Sep 15;6(5):1032–48.
  17. COVID-19 Strategy for the Interim Management of Testicular Cancer Prepared by the BAUS Section of Oncology [Internet]. BOPA. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://www.bopa.org.uk/resources/covid-19-strategy-for-the-interim-management-of-testicular-cancer-prepared-by-the-baus-section-of-oncology/>
  18. Mistretta FA, Luzzago S, Molendini LO, Ferro M, Dossena E, Mastrilli F, et al. A Guide for Oncologic Patient Management during Covid-19 Pandemic: The Initial Experience of an Italian Oncologic Hub with Exemplificative Focus on Uro-Oncologic Patients. *Cancers* [Internet]. 2020 Jun 10 [cited 2021 Mar 28];12(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352384/>
  19. Darlington CD, Mammen RJ, Mammen KJ. COVID-19 and its impact on genitourinary malignancies. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2020;36(3):163–70.
  20. Bozkurt O, Sen V, Irer B, Sagnak L, Onal B, Tanidir Y, et al. Nation-wide analysis of the impact of Covid-19 pandemic on daily urology practice in Turkey. *Int J Clin Pract*. 2021 Apr;75(4):e13735.
  21. Pinto AMA, González MS. Endourology and Benign Prostatic Hyperplasia in COVID-19 Pandemic. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol*. 2020 Jul;46(suppl.1):34–8.
  22. Professionals S-O. COVID-19 Recommendations [Internet]. Uroweb. [cited 2021 Mar 27]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/covid-19-recommendations/?type=archive>
  23. Wallis CJD, Novara G, Marandino L, Bex A, Kamat AM, Karnes RJ, et al. Risks from Deferring Treatment for Genitourinary Cancers: A Collaborative Review to Aid Triage and Management During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol*. 2020 Jul;78(1):29–42.
  24. TÜİK Kurumsal [Internet]. [cited 2021 Mar 28]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-Sonuclari-2020-37210>

## PANDEMİ SERVİSİ VE YOĞUN BAKIMDA ÇALIŞAN SAĞLIK ÇALIŞANLARININ ANKSİYETE VE STRES DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ASSESSMENT OF ANXIETY AND STRESS LEVELS OF HEALTHCARE PROFESSIONALS WORKING IN PANDEMIC SERVICE AND INTENSIVE CARE

Emel YILDIZ<sup>1</sup>, Sevil ALKAN ÇEVİKER<sup>2</sup>, Murat Emre TOKUR<sup>1</sup>, Özlem KOÇAK<sup>1</sup>, Sıdıka BATAŞ BİLGEÇ<sup>3</sup>, Ayşe YILDIRIMER<sup>1</sup>, Canan BALCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon / Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D, Kütahya

<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale,

<sup>3</sup>Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi Ruh ve Sinir Hastalıkları, Eskişehir

**Cite this article as:** Yıldız E, Alkan Çeviker S, Tokur ME, Koçak Ö, Bataş Bilgeç S, Yıldırım A, Balcı C. Assessment Of Anxiety And Stress Levels Of Healthcare Professionals Working In Pandemic Service And Intensive Care. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):19-29.

### Öz

#### Amaç

Bu çalışmada, pandemi servis ve yoğun bakımlarında çalışan sağlık çalışanlarının, COVID -19 salgınından etkilenme, anksiyete ve stres düzeylerinin değerlendirilmesi sağlık çalışanlarının ruh sağlığının korunması ve desteklenmesi için alınacak önlemler açısından yol göstermesi amaçlandı.

#### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) ve pandemi servislerinde aktif olarak çalışan tüm sağlık çalışanlarına yönelik anket çalışması olarak yapıldı. Çalışma gönüllülük esasına göre yapıldı. Çalışmaya katılan kişiye öncesinde bilgilendirme yapıldı. Katılımcılardan isim verilmeyecek şekilde; kişisel demografik verileri içeren bilgi formu, Algılanan Stres Ölçeği(ASÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği(BAÖ)'ni doldurmaları istendi. Anket formları SPSS 20.0'e aktarılarak toplu değerlendirme yapıldı.

### Bulgular

Çalışmaya toplam 106 gönüllü katıldı, 58 kadın 48 erkek, yaş ortalaması 30,12±11,2 yıl idi. Gruplar arasında BAÖ ve ASÖ skorlarının karşılaştırılmasında; cinsiyet ve meslek grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmazken, çalışılan birim servis olması ve çalışma yılı 3 yıldan az olması durumlarında hesaplanan her 2 ölçeğin skorları anlamlı yüksek saptandı. Çalışmaya katılanların kişisel duyu durum değişiklikleri sorgulandığında anket sonuçlarına göre; 90 (%8,5) kişinin yeterli koruyucu ekipman temin edebiliyor olmasına rağmen, 63(%59,4) kişinin çalışırken kendinizi güvende hissetmediği saptandı. 61(%57,5) kişinin en sık korkusunun ailesine enfeksiyon bulaştırma korkusu olduğu dikkat çekmiştir.

### Sonuç

Bu bulgular, sağlık çalışanlarında devam eden psikolojik sıkıntının uzun vadeli zihinsel ve fiziksel sağlık üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak için müdahalelerin geliştirilmesi ve uygulanması konusunda bilgi vermek-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dremelyldz@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 19.02.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 17.04.2021

ORCID IDs of the authors: E.Y. 0000-0003-4493-2099; S.A.Ç. 0000-0003-1944-2477;

M.E.T. 0000-0002-3957-4971; Ö. K. 0000 0001 9322 9776 ; S.B.B. 0000-0001-8626-0505;

A.Y. 0000-0002-8942-4226; C.B. 0000-0002-3318-8455



tedir. COVID-19 salgını gibi halk sağlığı krizlerinde yöneticilerin kararlarını verirken sağlık çalışanlarının konumunu öncelik olarak belirlemesidir. Bu bulguların, tüm kurumlardaki politikaları etkileyeceğini umuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Pandemi, sağlık çalışanı, anksiyete, stres

## Abstract

### Objective

In this study, it was aimed to evaluate the effects of the COVID -19 epidemic, anxiety and stress levels of healthcare workers working in pandemic wards and intensive care units (ICU), and to guide the measures to be taken to protect and support the mental health of healthcare professionals.

### Materials and Methods

After obtaining ethical consent, this study was conducted as a questionnaire for all healthcare professionals working actively in ICU and pandemic services after the COVID-19 outbreak in 2020. The study was done on a voluntary basis. The participant was informed beforehand. Without naming the participants; They were asked to fill in the information form containing personal demographic data, Perceived Stress Scale (PSS) and Beck Anxiety Scale (BAS). The survey forms were transferred to SPSS 20.0 and a collective evaluation was made.

## Giriş

Yeni koronavirüs (COVID-19) ilk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde 2019 Aralık ayının sonlarında solunum yolu belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gösteren bir grup hastada fark edilmiş olup, yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanan bir virüsdür. Koronavirüsler soğuk algınlığı gibi toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif enfeksiyon tablolarından Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome (MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. Ölüm oranının düşük olmasına rağmen, COVID-19 şimdiki kadar SARS ve MERS'in toplamından daha fazla ölüme neden olmuştur (1).

Türkiye'deki ilk tespit edilen COVID-19 vakası T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 11 Mart 2020'de açıklanmış olup, ilk ölüm ise 15 Mart 2020'de gerçekleşmiştir. Sağlık Bakanı tarafından 1 Nisan 2020'de koronavirüs vakalarının tüm Türkiye'ye yayıldığı açıklanmıştır.

## Results

A total of 106 volunteers participated in the study, 58 women and 48 men, the mean age was  $30.12 \pm 11.2$  years. In comparison of BAS and PSS scores between groups; while there was no statistical significance between gender and occupation groups, the scores of both scales calculated were found to be significantly higher when the working unit was service and the working year was less than 3 years. When the personal mood changes of the participants were questioned, according to the survey results; Although 90 (8.5%) people could provide adequate protective equipment, 63 (59.4%) people were found not to feel safe while working. It was noted that the most common fear of 61 (57.5%) people was the fear of infecting their family.

## Conclusion

These findings inform the development and implementation of interventions to reduce the negative impact of ongoing psychological distress in healthcare workers on long-term mental and physical health. In public health crises such as COVID-19 pandemic, managers make the protection of healthcare workers a priority when making their decisions.

**Keywords:** Pandemic, healthcare professional, anxiety, stress

14 Nisan 2021 tarihine kadar dünya çapında yaklaşık 136.793.552 doğrulanmış vaka ve bu hastalığa bağlı 2.947.244 den fazla ölüm bildirilmiştir (2). COVID-19 tedavisi, yayılımını önlemek amaçlı global çalışmalara ilaveten, hızlı bir şekilde aşı çalışmaları da başlamıştır. Ancak tüm çalışmalara rağmen, kesin olarak önleyici bir aşı ya da kesin tedavi henüz bulunamamıştır (3).

COVID-19 pandemisi, her ne kadar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve kamu sağlığı yetkilileri tarafından kontrol altına alınmaya çalışılsa da, virüsün niteliğinden kaynaklanan hızlı yayılım ve ağır klinik seyir salgın ile mücadeleyi zorlaştırmakta ve uzatmaktadır. COVID-19 dahil bulaşıcı hastalık salgınları, büyük psikolojik sıkıntı ve akıl hastalığının önemli semptomları ile ilişkilidir (4). Salgının sonuçları, süresi ve belirtilerine ilişkin belirsizlik durumu, yüksek bulaş ve ölüm oranları insanlarda tehdit algısı ve buna yönelik stres tepkisini başlatmakta ve uzun süreli kaygıya neden olmaktadır. Birçok kişi koronavirüs salgınının yarattığı belirsizlik içinde; izole, yalnız, stresli ve endişeli olabilir böylece kitlesel anksiyete davranışı yayılabilir. Bu süreçte insanlar sadece hastalığın tehdidi ile değil, yakınlarının

hastalık ya da kaybının yüküyle de başa çıkma yüküyle karşı karşıya kalabilir. COVID -19 pandemisi ile mücadelede, şüphesiz ki sağlık çalışanları en ön safhada yer alan başlıca kişiler olup, stres ve depresyon riskinin en fazla olması beklenen gruptur (4,5).

Bu çalışmada, pandemi servis ve yoğun bakımlarında çalışan sağlık çalışanlarının, COVID-19 salgınından etkilenme, anksiyete ve stres düzeylerinin değerlendirilmesi ve sonuçların analizi ile sağlık çalışanlarının ruh sağlığının korunması ve desteklenmesi için alınacak önlemler açısından yol göstermesi amaçlandı.

### Etik Kurul ve Gerekli İziner

Çalışmanın yapılabilmesi için; T.C. Sağlık Bakanlığı, Kütahya İl Sağlık Müdürlüğü izinleri ve ardından Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.06.2020 tarihli ve 2020/10-23 sayılı onaya istinaden etik kurul izni alındı.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma etik onam alındıktan sonra 1Temmuz 2020- 31 Eylül 2020 tarihleri arasında COVID-19 salgını sonrasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) ve pandemi servislerinde aktif olarak çalışan tüm sağlık çalışanlarına yönelik anket çalışması olarak yapıldı. Çalışma gönüllülük esasına göre yapıldı. Çalışmaya katılan kişiye öncesinde bilgilendirme yapıldı. Katılımcılardan isim verilmeyecek şekilde; kişisel demografik verileri içeren bilgi formu, Algılanan Stres Ölçeği (ASÖ)'ni ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)'ni doldurmaları istendi. Anket formları SPSS 20.0'e aktarılarak toplu değerlendirme yapıldı. Pandemi servis ya da pandemi yoğun bakımda çalışan ve anket doldurmayı gönüllü olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

### Veri Toplama Araçları

Gönüllü katılımcılara, çalışmacılar tarafından oluşturulan anket formları konusunda yüz yüze görüşme ile bilgilendirme yapılarak, anket formları el ile dağıtılarak, soruları yanıtlamaları istendi. Anket formu, kişisel demografik verileri içeren bilgi formu, ASÖ (6) ve BAÖ (7) ile ilgili sorulardan oluşmakta idi.

### Kullanılan Ölçekler

**a. ASÖ:** Buradaki toplanan puanın yüksek olması algılanan stres düzeyinin yüksek olması anlamındadır. Testin sonucunda puanlar toplandı.

1. 0-35 puan arasında olumlu stres göstergesi,
2. 35 ve 56 puan arası stres altında olmanın göstergesi olarak kabul edildi.

**b. BAÖ:** Verilen cevapların puanları 'hiç' seçeneği 0 puan, 'hafif' 1 puan, 'orta' 2, 'ciddi' seçeneği ise 3 puanlanarak toplandı.

1. 8-15 puan arası hafif anksiyete belirtileri,
2. 16-25 puan arası orta düzeyde anksiyete belirtileri,
3. 26-63 puan arası şiddetle düzeyde anksiyete belirtileri olarak kategorize edildi.

### İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın verileri istatistik paket programı SPSS 20.0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı veriler için ortalama, standart sapma ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Sayısal olarak belirtilen veriler normal dağılıma uymadıklarından nonparametrik testler (Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi) ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

### Bulgular

Çalışmaya toplam 106 gönüllü katıldı, 58 kadın 48 erkek, yaş ortalaması  $30,12 \pm 11,2$  yıl idi. Demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

Çalışmaya katılanların kişisel duygu durum değişiklikleri sorgulandığında anket sonuçlarına göre; 90(%8,5) kişinin yeterli koruyucu ekipman temin edebiliyor olmasına rağmen, 63(%59,4) kişinin çalışırken kendinizi güvende hissetmediği saptandı. 61 (%57,5) kişinin en sık korkusunun ailesine enfeksiyon bulaştırma korkusu olduğu dikkat çekmiştir. Diğer duygu durum değerlendirme sonuçları Tablo 2'de verildi (Tablo 2).

Çalışmaya katılanların BAÖ ve ASÖ skorları Tablo 3 ve 4'te verildi. Katılımcıların BAÖ'ne göre değerlendirilmesi sonucunda toplam ortalama skor 12,48 (hafif anksiyete belirtileri) iken; ASÖ'ne göre 20,23 (olumlu stres göstergesi) olarak saptandı. BAÖ'ne göre katılımcıların %57'si hafif, %38.3'ü orta ve %4.7'si yüksek anksiyete oranları olduğu belirlendi (Tablo 3). Katılımcıların %12.2'sinin ASÖ'ne göre stres altında olduğu tespit edildi (Tablo 4).

Gruplar arasında BAÖ'ne göre karşılaştırılmasında; cinsiyet ve meslek grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmazken, çalışılan birimin servis olması ve çalışma yılı 3 yıldan az olması durumlarında hesaplanan BAÖ anlamlı yüksek saptandı (Tablo 5).

Gruplar arasında ASÖ skorlarının karşılaştırılmasında; cinsiyet ve meslek grubu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmazken, çalışılan birimin servis olması ve çalışma yılı 3 yıldan az olması durumlarında hesaplanan ASÖ skorları anlamlı yüksek saptandı (Tablo 6).

Tablo 1 Katılımcıların genel özellikleri

	n (%)
<b>Yaş (yıl) (ort ± SS)</b>	30,12±11,2
<b>Cinsiyet</b>	
-Kadın	58 (54,7)
-Erkek	48(45,3)
<b>Medeni Durum</b>	
-Evli	62(58,5)
-Bekar	44(41,5)
<b>Çocuk Sahibi Olma Durumu</b>	
-Yok	57(53,7)
-1	19(17,9)
->1	30(28,3)
<b>Meslek</b>	
-Hemşire	55(51,9)
-Asistan Doktor	17(16)
-Uzman Doktor	11(10,4)
-Diğer Sağlık Çalışanı	19(17,9)
-Öğretim Üyesi	3(2,8)
-Sekreter	1(1)
<b>Öğrenim Durumu</b>	
-İlköğretim	3(2,8)
-Lise	19(17,9)
-Üniversite	84(79,2)
<b>Çalışılan Birim</b>	
-Servis	51(48,1)
-Yoğun Bakım Ünitesi	54(50,9)
- Servis + YBÜ	1(1)
<b>Haftalık Ortalama Çalışma Süresi (Saat)</b>	43,79
<b>Mezun Olduktan Sonra Geçen Süre</b>	
-1 Yıldan Az	3(2,8)
-1-5 Yıl Arası	49(46,2)
-6-10 Yıl Arası	26(24,5)
-10 Yıldan Fazla	28(26,4)
<b>Mesleği İsteyerek Seçme</b>	
-Evet	100(94,3)
-Hayır	6(5,7)
<b>Toplam Meslek Yılı</b>	
-3 Yıldan Az	15(14,1)
-4-6 Yıl	45(42,4)
-7-9 Yıl	24(22,6)
-10 Yıl Ve Üzeri	22(20,7)
<b>Altta Yatan Fiziksel Hastalık</b>	
-Var	10(9,4)
-Yok	96(90,5)
<b>Altta Yatan Psikiyatrik Hastalık</b>	
-Var	8(7,5)
-Yok	98(92,4)
<b>Düzenli Spora Katılım</b>	
-Var	17(16)
-Yok	89(84)
<b>Sigara İçimi</b>	
-Evet	41(38,6)
-Hayır	65(61,3)

Tablo 2 COVID-19'a ilişkin kişisel duygu durum değişiklikleri

Soru	Yanıt	n,%
COVID -19 süresince hiç enfeksiyon şüphesi yaşadınız mı?	-Evet -hayır	50(47,2) 56(52,8)
COVID -19 testi yapıldı mı?	-Evet test yapıldı pozitif çıktı -test yapıldı negatif çıktı -hayır	1(1) 49(46,2) 56(52,8)
Karantina izolasyon aldınız mı?	-Evet -Hayır	8(7,5) 98(92,4)
COVID -19 nedeni ile aile üyelerinizden ayrı yaşıyor musunuz?	-Evet ayrı yaşıyorum -Hayır ayrı yaşamıyorum ancak ayrı yaşamam gerektiğini düşünüyorum -Hayır ayrı yaşamıyorum ve ayrı yaşamam gerektiğini düşünmüyorum	38(35,8) 32(30,2) 36(34)
Sosyal medya (Facebook, Twitter, WhatsApp) kullanımınız COVID-19 salgını ile nasıl değişti?	-Her zamankinden fazla -Her zamankinden az -Her zamankinden çok fazla -Her zamankinden çok az -Değişmedi	40(37,7) 10(9,4) 15(14,1) 9(8,5) 32(30,2)
Yeterli koruyucu ekipman temin edebiliyor musunuz?	-Evet -Hayır	90(8,5) 16(15,1)
Çalışırken kendinizi güvende hissediyor musunuz?	-Evet -Hayır	43(40,5) 63(59,4)
COVID -19 sürecinde stresinizi artıran faktörleri seçiniz? (birden fazla yanıt verilebilir)	-Koruyucu ekipman eksikliği -Medyada yer alan haberler -Bilgi eksikliği ya da karmaşıklığı -Yöneticilerin tutumları -Hastalanma korkusu -Aileme enfeksiyon bulaştırma korkusu -Aile üyelerinden ayrı kalmak -Ölüm korkusu	12(11,3) 16(15,1) 16(15,1) 30(28,3) 32(30,2) 61(57,5) 28(26,4) 9(8,5)

Tablo 3 Beck Anksiyete Ölçeği sonuçları

	Hiç (0 puan) (n,%)	Hafif düzeyde Beni pek etkilemedi (1 puan) (n,%)	Orta düzeyde Hoş değildi ama Katlanabildim (2 puan) (n,%)	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zorlandı (3 puan) (n,%)
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma	86(81,1)	16(15,1)	4(3,7)	0(0)
2. Sıcak/ ateş basmaları	59(55,6)	38(35,8)	9(8,5)	0(0)
3. Bacaklarda halsizlik, titreme	56(52,9)	22(20,7)	28(26,4)	0(0)
4. Gevşeyememe	44(41,5)	33(31,3)	28(26,4)	1(1)
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu	26(24,5)	59(55,6)	20(18,9)	1(1)
6. Baş dönmesi veya sersemlik	36(34)	63(59,4)	5(4,7)	2(1,9)
7. Kalp çarpıntısı	76(71,7)	15(14,1)	15(14,1)	0(0)
8. Dengeyi kaybetme duygusu	71(67)	32(30,2)	3(2,8)	0(0)
9. Dehşete kapılma	45(42,4)	27(25,4)	34(32,1)	0(0)
10. Sinirlilik	22(20,7)	34(32,1)	44(41,5)	6(5,6)
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu	44(41,5)	53(50)	8(7,5)	1(1)
12. Ellerde titreme	61(57,5)	44(41,5)	1(1)	0(0)
13. Titreklik	56(52,8)	50(47,2)	0(0)	0(0)
14. Kontrolü kaybetme korkusu	81(76,4)	17(16)	8(7,5)	0(0)
15. Nefes almada güçlük	85(80,2)	16(15,1)	4(3,8)	1(1)
16. Ölüm korkusu	82(77,3)	17(16)	6(5,6)	1(1)
17. Korkuya kapılma	75(70,8)	23(21,7)	7(6,6)	1(1)
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi	36(34)	36(34)	28(26,4)	6(5,6)
19. Baygınlık	70(66)	26(24,5)	10(9,4)	0(0)
20. Yüzün kızarması	51(48,1)	44(41,5)	7(6,6)	4(3,8)
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)	62(58,5)	37(35)	7(6,6)	0(0)
Toplam ortalama skor :	12,48			
<b>8-15 puan (n/%) hafif</b>		<b>16-25 puan (n/%) orta</b>	<b>26-63 puan (n/%)yüksek</b>	
<b>61/57</b>		<b>41/38.3</b>	<b>5/4.7</b>	

Tablo 4 Algılanan Stres Ölçeği sonuçları

Algılanan Stres Ölçeği	Hiç (0 puan) (n,%)	Neredeyse hiç (1 puan) (n,%)	Bazen (2 puan) (n,%)	Oldukça Sık (3 puan) (n,%)	Çok Sık (4 puan) (n,%)
1-Son bir ay içinde, beklenmedik şekilde gerçekleşen olaylardan dolayı ne sıklıkta üzuldünüz?	17(16)	49(46,2)	22(20,7)	14(13,2)	4(3,8)
2-Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızdaki önemli şeyleri kontrol edemediğinizi hissettiniz?	13(12,3)	15(14,1)	29(27,3)	44(41,5)	5(4,7)
3-Son bir ay içinde kendinizi ne sıklıkta, gergin ve stresli hissettiniz?	9(8,5)	16(15,1)	22(20,7)	52(49)	7(6,6)
4-Son bir ay içinde, yaşamınızdaki can sıkıcı durumlara ne sıklıkta başarılı bir biçimde baş ettiniz	6(5,6)	15(14,1)	22(20,7)	60(56,6)	3(2,8)
5-Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızda meydana gelen önemli değişikliklerle etkili bir biçimde başa çıktığınızı hissettiniz?	8(7,5)	15(14,1)	55(51,9)	27(25,5)	1(1)
6-Son bir ay içinde ne sıklıkta, kişisel sorunlarınızla baş etme yeteneğinizden emin oldunuz?	2(1,9)	20(19)	59(55,6)	19(18)	6(5,6)
7-Son bir ay içinde ne sıklıkta, işlerin istediğiniz gibi gittiğini hissettiniz?	8(7,5)	54(50,9)	29(27,3)	11(10,4)	4(3,8)
8-Son bir ay içinde ne sıklıkta, yapmak zorunda olduğunuz her şeyin üstesinden gelemeyeceğinizi düşündünüz?	54(50,9)	21(19,8)	21(19,8)	5(4,7)	5(4,7)
9-Son bir ay içinde yaşamınızdaki rahatsız edici olayları ne sıklıkta kontrol edebildiniz?	18(17)	27(25,5)	46(43,4)	13(12,2)	2(1,9)
10-Son bir ay içinde ne sıklıkta, yaşamınızdaki olaylara hakim olduğunuzu hissettiniz?	9(8,5)	23(21,79)	57(53,7)	15(14,1)	2(1,9)
11-Son bir ay içinde, kontrolünüz dışında gerçekleşen şeylerden dolayı ne sıklıkta öfkeleniniz?	24(22,69)	44(41,5)	23(21,6)	9(8,5)	6(5,6)
12-Son bir ay içinde ne sıklıkta, üstesinden gelmek zorunda olduğunuz şeyler üzerinde düşündünüz?	16(15,1)	23(21,7)	42(39,6)	20(18,9)	5(4,7)
13-Zamanınızı nasıl geçirdiğinizi son bir ay içinde ne sıklıkta kontrol edebildiniz?	23(21,6)	40(37,7)	23(21,6)	14(13,2)	6(5,6)
14-Son bir ay içinde ne sıklıkta, güçlüklerin, üstesinden gelemeyeceğiniz kadar çoğaldığını hissettiniz?	23(21,6)	44(41,5)	22(20,7)	14(13,2)	3(2,8)
Toplam skor	20,23				
Algılanan stres ölçeği	0-35 puan (n/%)		35-56 puan(n/%)		
	94 /87.8		11/12.2		

**Tablo 5** Beck anksiyete skorlarının karşılaştırılması

	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	p
Beck Skoru (Cinsiyet)			
-Kadın	13,72±7,13	15,00 (0-29,00)	0,110 *
-Erkek	10,98±7,48	13,50 (0-24,00)	
Beck Skoru (Meslek)			
-Hemşire	13,49±6,54	13,49 (0-27,00)	0,242**
-Asistan Doktor	12,76 ±7,51	15,00 (0-24,00)	
-Uzman Doktor	13,36±7,92	17,00 (0-24,00)	
-Diğer Sağlık Çalışanı	9,95±8,52	8,00 (0-29,00)	
-Öğretim Üyesi	8,33±11,15	4,00 (0-21,00)	
-Sekreter			
Beck Skoru(Çalışılan Birim)			
-Servis	16,76±4,19	17,00 (0-24,00)	0,0001*
-Yoğun Bakım Ünitesi	8,67 ± 7,49	6,00 (0-29,00)	
-Hem Servis Hem Yoğun Bakım Ünitesi	Tek bir değer var		
Beck Skoru (Çalışma Yılı)			
-3 Yılden Az	8,53±6,70	7,00 (0-21,00)	0,029**
-4-6 Yıl	14,40 ±6,14	15,00 (0-29,00)	
-7-9 Yıl	13,88 ±7,18	16,50 (0-27,00)	
-10 Yıl Ve Üzeri	9,73 ±8,84	6,00 (0-24,00)	

SS:standart sapma Min-Maks:Minimum-Maksimum \*:Mann Whitney U testi \*\*:Kruskall Wallis Testi

**Tablo 6** Algılanan stres ölçeği skorlarının karşılaştırılması

	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	p*
<b>Algılanan Stres Ölçeği Skoru</b> (Cinsiyet)			
Kadın	20,93 ±10,30	17,00 (5,00-43,00)	0,253*
Erkek	19,40 ±11,05	15,50 (1,00-56,00)	
<b>Algılanan Stres Ölçeği Skoru</b> (Meslek)			
-Hemşire	19,84 ±10,50	15,00 (5,00-56,00)	0,520**
-Asistan Doktor	17,18 ±7,73	14,00 (8,00-30,00)	
-Uzman Doktor	20,45 ±11,05	16,00 (7,00-37,00)	
-Diğer Sağlık Çalışanı	22,63 ±13,10	29,00 (1,00-43,00)	
-Öğretim Üyesi	24,00 ±8,71	28,00 (14,00-30,00)	
-Sekreter	Tek bir değer var		
<b>Algılanan Stres Ölçeği Skoru</b> (Çalışılan Birim)			
-Servis	12,22 ±3,78	13,00 (5,00-27,00)	0,0001*
-Yoğun Bakım Ünitesi	27,81 ±9,48	29,00 (1,00-56,00)	
-Hem Servis Hem Yoğun	Tek bir değer var		
<b>Algılanan Stres Ölçeği Skoru</b> (Çalışma Yılı)			
-3 Yılden Az	20,67 ±12,19	27,00 (1,00-35,00)	0,024**
-4-6 Yıl	17,07 ±9,67	14,00 (6,00-43,00)	
-7-9 Yıl	21,04 ±9,92	16,50 (9,00-37,00)	
-10 Yıl Ve Üzeri	25,55 ±10,47	27,50 (10,00-56,00)	

SS:standart sapma Min-Maks:Minimum-Maksimum \*:Mann Whitney U testi \*\*:Kruskall Wallis Testi

## Tartışma

Günümüzde anksiyete ve stres (zorlanma), modern hayatın önemli bir parçası haline gelmiştir. Gündelik hayatta dilimizdeki karşılığı sorgulanmaksızın kullanılan bir terim haline gelen anksiyete ve stres, insan hayatının bütün yönlerini etkileyebilen bir etmendir. Stres insanın normal işlevlerini olumsuz yönde etkilediği gibi, strese uzun süre maruz kalmak insanda değişik sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına da yol açmakta, hatta insanın işlevde bulunmasını ve hayat kalitesini de olumsuz etkilemektedir. Bilimsel çalışmalar anksiyete ve stresin insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Pandemi süreci ile birlikte sağlık çalışanlarının anksiyete ve stres düzeyi artmıştır (4,5). Çin'den ortaya çıkan bulgular, genel nüfusun % 25'inden fazlasının COVID-19'a yanıt olarak orta ila şiddetli düzeyde stres veya anksiyete ile ilişkili semptomlar yaşadığını göstermektedir (8). Spoorthy ve ark. (9) COVID-19 salgını sırasında yayınlanmış sağlık çalışanlarında ruh sağlığı sorunlarının incelendiği 23 makaleyi derlemiş ve sağlık çalışanlarının düzenli olarak stres, anksiyete ve depresyon açısından taranması gerektiği sonucuna varmışlardır.

Literatürde sağlık çalışanlarının pandemi sırasında, stres ve anksiyete düzeylerini değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur. MERS ve SARS sırasında sağlık çalışanları arasında depresyon, anksiyete ve uykusuzluk başta olmak üzere, yüksek enfeksiyon riski, damgalanma, yetersiz personel ve belirsizlikle birlikte ciddi stres altında olduğu bildirilmiştir (10). Benzer şekilde; COVID-19 ile enfekte olan kişilerle temas kurma korkusu pandemi sürecinde tüm dünyanın yaşadığı bir korkudur.

Sağlık çalışanları korkularına rağmen işleri gereği COVID-19 pozitif bireylerle temas kurmak zorunda kalan bir gruptur. Ahorsu ve ark. (11) 7 maddelik bir ölçek olan COVID-19 Korkusu Ölçeği'ni (Fear of COVID-19 Scale: FCV-19S) geliştirmişlerdir. Böylece insanların yaşadıkları korkuyu değerlendirmede güvenilir ve geçerli olduğu ayrıca korkunun azalması konusunda da yararlı olduğunu belirtmişlerdir. Cohen'in PSS olarak bilinen, stres algısını ölçmek için en yaygın kullanılan 14 maddelik bu ölçek kişinin hayatındaki hangi durumlarda stresli olduğunu ölçmektedir. PSS'deki bireysel puanlar 0 ile 56 arasında değişebilir, daha yüksek puanlar daha yüksek algılanan stresi gösterir. 0 ile 35 arasında değişen puanlar düşük stres olarak kabul edilirken, 35 ile 56 arasındaki puanlar stres olarak kabul edilir. PSS'nin psikometrik kanıtlarının bir incelemesinde kolay bir araç olmuştur. PSS, bu araştırmada sağlık çalışanlarının algılanan stresini in-

celemek için olarak kullanılmaya uygun görülmüştür (12). Taylor S ve ark.(13) 36 maddelik COVID Stres Ölçeklerini (CSS) geliştirmişlerdir. CSS, COVID-19 ile ilgili psikolojik sıkıntıyı daha iyi anlamak ve değerlendirmek için geliştirmişlerdir. Böylece bu yöntemin kişilerin tedaviye erişimleri konusunda öncülük edebileceğini belirtmişlerdir. Anksiyete ve stresin ölçülmesi ülkemizde gerçekleştirilecek bilimsel araştırma ve uygulama etkinlikleri için de önemlidir. Söz konusu gereklilik göz önüne alınarak, bu çalışmada ASÖ ve BAÖ kullanıldı.

Avusturalya'da COVID-19 salgının zirvesi sırasında (27 Mart -7 Nisan 2020) yapılan bir çalışmada; 5070 yetişkin katılımcıda COVID-19 salgına psikolojik sağlığa etkileri incelenmiş, katılanların % 78'i ruhsal sağlıklarının salgından bu yana kötüleştiğini, % 25.9'unun COVID-19'a yakalanma konusunda çok veya aşırı derecede endişelendiğini ve % 52.7'sinin COVID-19'a yakalanan aile ve arkadaşlarından endişe duyduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada; ankete katılanların sırasıyla % 62, % 50 ve % 64'ünün artmış depresyon, anksiyete ve stres seviyeleri saptanmıştır. Demografik (farklı cinsiyet kimliği; Aborijin ve Torres Strait Adalı statüsü), mesleki (bir bakıcı olmak veya evde ebeveyn olmak) ve psikolojik (COVID-19 kapma riskinin algılanması) faktörler anksiyete ve stres ile ilişkilendirilmiştir (14).

Shechter ve ark. (15) COVID-19 salgınında New York sağlık çalışanları arasındaki psikolojik sıkıntılar ve bununla başa çıkma davranışlarını gözlemledikleri bir çalışmada; 657 sağlık çalışanının %57'sinde stres %48'inde depresyon, %33'ünde ise anksiyete belirtilerinin olduğunu saptamışlardır. Çin'de yapılan 1257 sağlık çalışanının dahil edildiği çalışmada ise; % 50.4'ünün, depresyon, % 34'ünün uykusuzluk ve % 71.5'inin anksiyete belirtileri olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada stres kadınlarda ve hemşirelerde daha sık bildirilmiştir (16). Cai ve ark. (17) Çin'in Wuhan şehrindeki 534 sağlık çalışanı ile yaptığı bir çalışmada, kadınların erkelere göre stres oranının fazla olduğu, sağlık çalışanlarının stresinin ana nedeninin ailelerinin ve kendilerinin COVID-19'a yakalanma riski ve buna bağlı ölüm riski olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada; 31-40 yaşları arasındaki sağlık personeli ailelerine bulaşma konusunda daha çok endişelirken, 50 yaş üzeri personelde hastalarının ölümü daha fazla strese neden olduğu görülmüş. 41-50 yaş arası personelde ise, güvenlikleriyle ilgili endişeler olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise; hem ASÖ ve BAÖ, cinsiyet ve mesleğe göre anlamlı farklılık saptanmazken, çalışma yılının 3 yıldan az olanlarda anlamlı yüksek saptandı.



Lai ve ark. (16) çalışmasında; birçok sağlık çalışanı, artmış hasta talebini karşılamak için genellikle mesai dışı olmak üzere ve daha uzun saatler çalıştığı, uzmanlık alanları dışındaki alanlara yeniden görevlendirildiği saptanmıştır. COVID-19 oldukça bulaşıcı olduğundan, sağlık çalışanları COVID-19'a yakalanma hastalara, iş arkadaşlarına ve ailelerine bulaştırma riski ve endişesini de taşımaktadır. Bu nedenle çoğu sağlık çalışanı, ailesini korumak için ayrı kalmak zorunda kaldığı için üzüntü yaşamıştır. Sağlık çalışanları için başka bir stres kaynağı COVID-19 testi ve koruyucu ekipman temin edememesi olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde; en fazla stres kaynağının, ailesine enfeksiyon bulaştırma korkusu olduğu saptanmıştır.

Zandifar ve ark.(18) çalışmalarında, İran'da COVID-19 pandemisinin psikolojik sağlık durumu üzerine etkisi değerlendirilmiş ve bu durumun öngörülemezliği ve hastalığın ne zaman kontrol edileceğinin belirsizliği, kitleler arasında endişeyi artırabileceğini belirtmişlerdir. Hastalığın, uygun ve kapsamlı bir yönetimi için akıl sağlığına dikkat edilmesini gerektirdiğini ve uyum içerisinde belirtilen tüm kurallara bağlı kalmak ve sosyal sermayeye güvenmek, mevcut durumun üstesinden gelmenin tek olası yolu olabileceğini belirtmişlerdir.

Hindistan'daki sağlık çalışanlarındaki psikolojik sıkıntıların değerlendirildiği bir çalışmada, % 3.7 yüksek düzeyde stres, %11,4 tedavi gerektiren depresif belirtiler ve % 17.7 ileri değerlendirme gerektiren anksiyete belirtilerinin olduğu saptanmıştır (19).

Kannampallils ve ark. (20); çalışmalarında, 1375 asistan doktora pandemi dönemindeki depresyon, stres ve anksiyeteyi değerlendirmişlerdir. Sonuçta asistan doktorların sağlık çalışanları içerisinde önemli ve kendi içinde özellikli bir grubu temsil ettiğini belirtmişler. Asistan doktorların psikolojik destek alabilmeleri, çalışma ve nöbet saatlerinin düzenlenebilmesi ve doktorluk haricinde yaptıkları yardımcı işlerin mümkün olabilen en az seviyeye indirilmesi önerilmiştir.

İtalya'da acil servis çalışanlarının stres ve ikincil travma ve dayanıklılık düzeyin belirlendiği bir çalışmada acil servis çalışanları grubundan özellikle COVID-19 tedavisine dahil olanların daha yüksek seviyelerde stres yaşadığını ve ikincil travma geliştirme riski yüksek olduğunu belirtmişlerdir (21).

Bizim çalışmamızda katılımcıların %57'si hafif, %38.3'ü orta ve %4.7'si yüksek anksiyete oranları olduğu belirlendi. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara baktığımızda Ataç ve ark. COVID-19 pandemisi dö-

neminde görev yapan sağlık çalışanlarının anksiyete ve uykusuzluk düzeyleri incelenmişler ve sağlık çalışanlarında %52.3'ünde yaygın anksiyete bozukluğu, %53.1'inde uykusuzluk olduğunu tespit etmişlerdir (22). Özgünay ve ark. COVID-19 sürecinde anestezi uzmanlarının yaşadıkları korku düzeylerinin oldukça yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (23).

Makalemizin kısıtlılıkları daha fazla sağlık çalışanına ulaşılarak çok merkezli yapılmamış olmasıdır.

## Sonuç

COVID-19 pandemi döneminde tüm dünyada olduğu gibi bizim merkezimizde de sağlık çalışanları yoğun stres ve anksiyete yaşamışlardır. Kadın sağlık çalışanları erkeklere göre ve meslek yılları daha kısa olanlar daha uzun meslek yılı olanlara göre yaşadıkları stres ve anksiyete daha fazla idi. Pandeminin başlarındaki koruyucu ekipmana erişim sıkıntısının stresi daha da arttırdığı bizim çalışmamızda da görüldü.

Bu bulgular, sağlık çalışanlarında devam eden psikolojik sıkıntının uzun vadeli zihinsel ve fiziksel sağlık üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak için müdahalelerin geliştirilmesi ve uygulanması konusunda bilgi vermektedir. COVID-19 salgınından çıkarılan dersler, yöneticilerin karar verirken, sağlık çalışanlarını korumasını öncelik olarak belirlemesidir. Bu bulguların, tüm kurumlardaki politikaları etkileyeceğini umuyoruz. Etkili enfeksiyon kontrolü, kişisel koruyucu önlemler, açık kurumsal politikalar ve tıbbi personeldeki stresi azaltmaya yardımcı olabilecek protokoller dahil olmak üzere nesnel önlemler psikolojik stresi azaltabilir.

Çalışma daha önce herhangi bir kongre veya sempozyumda sunulmamıştır.

Yazarlar arasında çıkar çatışması veya finansal destek yoktur

## Kaynaklar

1. Mahase E. Coronavirus COVID-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ* 2020;368:m641. doi: 10.1136/bmj.m641. PMID: 32071063.
2. Corona virus disease (COVID-19) Data as received by WHO from national authorities, as of 04 October 2020, 10 am CEST Available at: <https://covid19.who.int/> Erişim tarihi: 14 nisan 2021.
3. Dindar Demiray E, Alkan Çeviker S. Aşı ve Toplumsal Korunma. *J Biotechnol & Strategic Health Res* 2020; 4: 37-44.
4. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(5):1729.

5. Levin J. Mental Health Care for Survivors and Healthcare Workers in the Aftermath of an Outbreak. *Psychiatry of Pandemics* 2019;127-41. doi: 10.1007/978-3-030-15346-5-11.
6. Eskin M, Harlak H, Demirkıran F, Dereboy Ç. Algılanan Stres Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması: Güvenirlik ve Geçerlik Analizi. *New/Yeni Symposium Journal*. www.yenisymposium.net. Ekim 2013; 51(3):132-140.
7. Beck depresyon envanteri <https://www.androloji.org.tr/androlojiDATA/Document/25112014164858-10-BECK-DEPRESYON-ENVANTERI.pdf> Erişim Tarihi:14.04.2021
8. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nation wide-survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: Implications and policy recommendations. *General Psychiatry* 2020;33 33(2):e100213.
9. Spoorthy MS, Pratapa SK, Mahant S. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic-A review. *Asian J Psychiatr* 2020;51:102119. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102119.
10. Lee SM, Kang WS, Cho AR, Kim T, Park JK. Psychological impact of the 2015 MERS outbreak on hospital workers and quarantined hemodialysis patients. *Compr Psychiatry* 2018;87:123-127. doi: 10.1016/j.comppsy.2018.10.003.
11. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *Int J Ment Health Addict*. 2020 Mar 27;1-9. doi: 10.1007/s11469-020-00270-8. Epub ahead of print. PMID: 32226353; PMCID: PMC7100496.
12. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983; 24(4):385-96.
13. Taylor S, Landry CA, Paluszek MM, Fergus TA, McKay D, Asmundson GJG. Development and initial validation of the COVID Stress Scales. *J Anxiety Disord* 2020;72:102232. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102232
14. Newby JM, O'Moore K, Tang S, Christensen H, Faasse K. Acute mental health responses during the COVID-19 pandemic in Australia. *PLoS One* 2020;15(7):e0236562. doi: 10.1371/journal.pone.0236562.
15. Shechter A, Diaz F, Moise N, Anstey DE, Ye S, Agarwal S, et al. Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;66:1-8. doi:10.1016/j.genhosppsy.2020.06.007.
16. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors associated with mental health outcomes among healthcare workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;3(3):e203976. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.
17. Cai H, Tu B, Ma J, Chen L, Fu L, Jiang Y, et al. Psychological Impact and Coping Strategies of Frontline Medical Staff in Hunan Between January and March 2020 During the Outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei, China. *Med Sci Monit* 2020;26:e924171. doi: 10.12659/MSM.924171.
18. Zandifar A, Badrfam R. Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. *Asian J Psychiatr* 2020;51:101990. doi: 10.1016/j.ajp.2020.101990.
19. Wilson W, Raj JP, Rao S, Ghiya M, Nedungalaparambil NM, Mundra H, et al. Prevalence and Predictors of Stress, Anxiety, and Depression among Healthcare Workers Managing COVID-19 Pandemic in India: A Nationwide Observational Study. *Indian J Psychol Med* 2020:0253717620933992. doi: 10.1177/0253717620933992.
20. Kannampallil TG, Goss CW, Evanoff BA, Strickland JR, McAlister RP, Duncan J. Exposure to COVID-19 patient increases physician trainee stress and burnout. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237301. doi: 10.1371/journal.pone.0237301.
21. Vagni M, Maiorano T, Giostra V, Pajardi D. Hardiness, Stress and Secondary Trauma in Italian Healthcare and Emergency Workers during the COVID-19 Pandemic. *Sustainability* 2020;12: 5592.
22. Ataç Ö, Sezeol M A, Taşçı Y, Hayran O. COVID-19 pandemi-  
sinde görev yapan sağlık çalışanlarında anksiyete belirtileri ve uykusuzluk. *Turk J Public Health* 2020;18:47-57.
23. Özgünay Ş E, Akça F, Karasu D, Eminoğlu Ş, Gamlı M. Coronavirüs (COVID-19) Pandemi Sürecinde, Anestezistlerin Yaşadıkları Korku Düzeyleri ve Profilaksi Uygulamalarının Değerlendirilmesi. *JARSS* 2021;29(1):25-31 doi: 10.5222/jarss.2021.40412



## COVID-19 AŞILARI

### COVID-19 VACCINES

Onur KAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Cite this article as:** Kaya O. COVID-19 Vaccines. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):31-35.

#### Öz

COVID-19 pandemisi bir yılı aşkın bir süredir devam etmektedir. Alınan çeşitli önlemlere karşın pandemi sonlandırılmamıştır. Bu nedenle aşı çalışmaları önem kazanmıştır. Bazı aşuların etkinliklerinin yüksek olmasına rağmen çalışmalar hala devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Aşular, Spike proteini

#### Abstract

The COVID-19 pandemic has been going on for over one year. Despite the various measures taken, the pandemic could not be ended. Therefore, vaccination studies have gained importance. Despite the high efficacy of some vaccines, studies are ongoing.

**Keywords:** COVID-19, Vaccines, Spike protein

#### Giriş

Geçmiş yüzyıllarda yaşamı derinden etkileyen pandemiler görülmüştür. Bunlardan sonuncusu SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı olup resmi kayıtlara göre ilk vaka 2019 yılının Aralık ayında ortaya çıkmıştır. Geçtiğimiz 16 ayda tüm dünyada 120 milyonu aşkın kişi SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş, maalesef 2,7 milyondan fazla kişi de hayatını kaybetmiştir (1). Enfeksiyonun bulaş şekline yönelik olarak alınan önlemlere (maske kullanımı, sosyal mesafenin korunması, el hijyenine yönelik uygulamalar), temaslı ve hasta kişilerin izolasyonlarına, sosyal hayatı etkileyen kısıtlamalara (sokağa çıkma yasakları vs.) rağmen günlük vaka sayısı zaman zaman azalsa da neticede pandemi sonlandırılmamıştır. Üstelik virüsün gen mutasyonları nedeni ile daha bulaşıcı olan varyant suşlar ortaya çıkmıştır. Tüm bu nedenlerle COVID-19 enfeksiyonuna yönelik etkin/etkili aşuların elde edilmesi çok büyük önem taşımaktadır.

Virüsün genomunun 2020 yılının Ocak ayının ilk günlerinde ortaya çıkarılması ile aşı çalışmalarında büyük kazanımlar elde edilmiştir. Öyle ki genom yapısının ortaya çıkarılmasından yaklaşık 3 ay kadar sonra COVID-19 aşı adaylarının faz 1 çalışması için ilk uygulamaları yapılmaya başlanmıştır (2). Sonralarında da COVID-19 aşı çalışmaları eşi benzeri görülmemiş bir ivme ile hız kazanmıştır. Aşı araştırmalarında normalde yıllarca süren faz çalışmaları pandeminin boyutu ve ciddiyeti nedeniyle aylar içerisinde tamamlanmıştır. Bu süre içerisinde faz 3 çalışmaları sonucunda advers etki gelişmesi açısından güvenilir, immunojenitesi iyi, COVID-19 enfeksiyonunu önlemede etkinlikleri yüksek olan aşular için çeşitli otoriteler acil kullanım onayı vermiş olup bu aşular yetişkin kişilere uygulanmaya başlamıştır. Günümüzde tüm dünyada hala çalışmaları sürmekte olan 267 COVID-19 aşı çalışması olup bunlardan 83'ü klinik faz çalışması, 184'ü prelinik çalışmalar düzeyindedir (3,4). Bu yazıda bu aşulardan kullanım onayı alanlardan bahsedilecektir.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dronurkaya@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 29.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** O.K. 0000-0001-9292-2608

COVID-19 enfeksiyonunun patogeneğinde virüs, ko-nak hücrenin ACE 2 reseptörüne spike proteini aracılığıyla bağlanır ve hücre içerisine girer. Virüs hücre dışına çıktıktan sonra antijen sunan hücrelerce (APC) fagosite edilerek T helper hücrelerine sunulur. COVID-19 aşısı çalışmalarının tümünde virüsün spike proteinleri kullanılıp buna yönelik antikorların üretilmesi hedeflenmiştir. COVID-19 aşısı elde etmede inaktif virüs aşısı, nükleik asit temelli aşısı (mRNA ve DNA aşısı), vektör aşısı, protein temelli aşısı ve virüs benzeri partikül aşısı, canlı attenue virüs aşısı denmektedir (5).

### 1-mRNA Aşıları

SARS-CoV-2 genomunun spike proteinini kodlayan kısmı mRNA molekülü ile lipid nanopartiküller içerisine yerleştirilir. Bu şekilde kişiye verildiğinde mRNA'lar hücrelere girerek spike proteini üretimine neden olurlar. Üretilen bu antijenik yapıları da antijen sunan hücreler algılayarak immun sisteme sunar ve spike proteinlerine karşı antikor gelişimine neden olurlar. Bu şekilde geliştirilen 11 aşısı adayları olup bunlardan iki tanesi (Pfizer/BioNTech ve Moderna aşısı) halihazırda kullanım onayı almıştır (3,5).

**Pfizer/BioNTech (BNT162b2) Aşısı:** Almanya-A.B.D şirketlerinin ortak katkıları ile geliştirilen bir aşısıdır. Dünyada ülkemizin de dahil olduğu beş ülkede yürütülen faz 3 randomize kontrollü çalışmasında 16 yaş ve üzeri 43538 gönüllüde aşının etkinliği değerlendirilmiştir. Yirmibir gün ara ile yapılan iki doz aşısı ve plasebo grupları karşılaştırılmıştır. Çalışmada sonlanım noktası ikinci dozdan en az yedi gün sonra ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Tüm yaş grupları toplu olarak değerlendirildiğinde aşısı grubunda sekiz, plasebo kolunda ise 162 kişide COVID-19 enfeksiyonu gelişmiş olup aşının etkinliği %95 olarak bulunmuştur. Çalışmada 65 yaş ve üzerinde

olan kişilerde ise aşısı kolunda bir, plasebo kolunda 19 kişide COVID-19 enfeksiyonu geliştiği görülmüş ve etkinlik %94.7 olarak bulunmuştur. Aşının advers etkilerine bakıldığında aşılananların %84'ünde lokal advers olay geliştiği, bunların çoğunun hafif-orta şiddette olduğu, 55 yaş üzeridekilerde gençlere göre daha az sıklıkta ve ayrıca ilk dozlarda ikinci dozlara göre daha fazla oranda olduğu görülmüştür. Sistemik advers olay olarak en sık halsizlik, baş ağrısı ve ateş bildirilmiştir. Çalışma sırasında aşısı grubunda dört katılımcıda Bell paralizi gelişmiş ancak toplumdaki Bell paralizi insidansı ile benzer oranda olduğu, aşısıya bağlı olmadığı vurgulanmıştır. Pfizer/BioNTech aşısının Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma girmesinin ardından 1.8 milyon aşısı yapılan kişinin 21'inde ciddi alerjik reaksiyon görülmüş olup bunların 17'sinin daha önceden alerji öyküsünün olduğu vurgulanmıştır. Pfizer/BioNTech aşısı 16 yaş ve üzerideki kişiler için kullanım onayı almıştır. Aşının dezavantajı saklama koşulları ile ilgilidir. Aşısı -70 °C de 6 ay, buzdolabında +4 °C de 5 gün saklanabilmektedir (6-8).

**Moderna Aşısı (mRNA 1273):** Diğer bir mRNA aşısı da Moderna aşısıdır. Amerika Birleşik Devletleri kökenli bir firma tarafından üretilmiştir. Pfizer/BioNTech aşısına benzer şekilde üretilmiş olup mRNA'yı çevreleyen yapı farklıdır. Aşının 18 yaş ve üzeri olan 30420 gönüllünün dahil olduğu randomize, plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında 28 gün ara ile iki doz aşısı, plasebo kolunda ise serum fizyolojik uygulanmıştır. Çalışmanın sonlanım noktası ikinci dozlardan en az 14 gün sonra ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Plasebo kolunda 185, aşısı kolunda ise 11 kişide COVID-19 enfeksiyonu gelişmiş olup etkinlik tüm yaş gruplarında %94.1 olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre değerlendirmenin yapıldığı analizde ise Moderna aşısı 65 yaş ve üzeri kişilerde %86.4 oranında etkin bulunmuştur. Ağır COVID-19 tablosu 30

Tablo 1 COVID-19 için aşısı adaylarının özellikleri

Aşısı Türü	Örnek Üretici Kurum ve Aşıları
İnaktif virüs aşısı	Sinovac (CoronaVac), Sinopharm, Bharat/Biontech (Covaxin)
mRNA temelli aşısı	Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA1273)
DNA temelli aşısı	Osaka Üniversitesi, Ege Üniversitesi
Vektör aşısı	Astra Zeneca/Oxford, Gamelaya Enstitüsü (Sputnik V), Johnson & Johnson, CanSino
Protein alt ünite aşısı, virüs benzeri partikül aşısı	Novavax, VBI Vaccines, Medicago, SpyBiotech
Canlı attenue virüs aşısı	Codegenix

gönüllüde saptanmış ve hepsi plasebo kolunda olup 65 yaş ve üzerinde olan kişilerdir. Moderna aşısının uygulanmasına bağlı lokal advers etkiler görülebilmekle birlikte bunlar genellikle hafif-orta düzeydedir. Sistemik advers olaylar arasında ise başağrısı, halsizlik, artralji, miyalji bulunmakta olup bu semptomlar genellikle kendiliğinden gerilemiştir (9). Kullanım onayı alındıktan sonra Moderna aşısının 4 milyondan fazla kişiye uygulandığı ve 10 kişide anafaksi geliştiği, bunların hepsinin kadın cinsiyette olduğu, hiçbirinde mortalite gelişmediği ayrıca 43 gönüllüde anafilaksi dışı alerjik reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir (10). Moderna aşısı 18 yaş ve üzeridekiler için kullanım onayı almıştır. Aşı -20° C'de 6 ay, buzdolabında +4 °C'de 30 gün saklanabilmektedir (11).

### 2-Vektör Aşıları

SARS-CoV-2'nin spike proteinini kodlayan genlerin bir vektör (genellikle adenovirüs) aracılığıyla verilmesi temeline dayanır. Bu şekilde geliştirilen 16 aşı adayı bulunmakla birlikte üç tanesi kullanım onayı almıştır (3,5).

**Oxford/Astra Zeneca Aşısı:** Oxford/Astra Zeneca aşısı SARS-CoV-2'nin spike proteinlerini kodlayan genlerinin nonreplikatif şempanze adenovirüsüne (ChAdOx1) aktarılması ile elde edilmiş bir aşıdır. Bu aşının faz 1-2-3 çalışmaları 18 yaş üzeri gönüllüler üzerinde ve İngiltere, Güney Afrika, Brezilya'da yapılmıştır. Aşı grubuna en az 28 gün ara ile iki doz Oxford/Astra Zeneca aşısı, kontrol grubuna da meningokok aşısı uygulanmıştır. Primer sonlanım ikinci dozdan en az 14 gün sonra COVID-19 enfeksiyonu gelişmesi olarak belirlenmiştir. Aşının etkinliği her iki aşı dozunun standart doz olarak verildiği grupta % 62.1 olarak bulunmuştur. Faz çalışmasında Oxford/Astra Zeneca aşısı kolunda iki, kontrol grubunda ise 1 olguda transverse miyelit geliştiğinden bahsedilmektedir (12).

**Sputnik V (Gam-COVID-Vac):** Rusya'da Gameleya Enstitüsü'nün geliştirdiği bir aşıdır. SARS-CoV-2 genomunun spike proteinlerini kodlayan genlerinin Adenovirus tip 26 ve tip 5'e aktarılarak vektör olarak bu virüslerin kullanıldığı bir aşıdır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında gönüllülerde humoral ve hücrel immun yanıtların iyi olması sonrasında faz 3 çalışmaları yapılmıştır. Çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada 18 yaş ve üzeri 22714 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Randomizasyon 3:1 olarak düzenlenmiştir. Çalışmada aşı koluna 21 gün ara ile iki doz aşı uygulanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası ilk aşından en az 21 gün sonra ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Aşı kolunda 16 (16/14964), plasebo kolunda ise 62 (62/4902) gönüllüde COVID-19 enfeksiyonu gelişmiş olup etkinlik %

91.6 olarak bulunmuştur. Aşı kolunda ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren olmamış, plasebo kolunda ise 20 kişi ağır COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olup aşının ağır COVID-19 enfeksiyonunu önlemede etkinliği %100 olarak saptanmıştır. Aşıya bağlı ciddi advers olay görülmemiş, genellikle kendiliğinden gerileyen hafif-orta düzeyde lokal advers etkiler saptanmıştır (13,14).

**Johnson&Johnson (Ad26.COV2.S):** Adenovirus Tip 26'nın vektör olarak kullanıldığı bir aşıdır. Çift kör, randomize plasebo kontrollü yapılan faz 1 ve 2a çalışmalarında gönüllüler 18-55 yaş ve 55 yaş üzeri olacak şekilde iki ayrı kohorta ayrılmış, 56 gün ara ile yapılan iki doz aşı ile advers etkiler ve immunojenite plasebo grupları ile değerlendirilmiştir. Toplam 402 gönüllünün yer aldığı çalışmada her iki kohortta çoğunlukla hafif-orta şiddette lokal advers olaylar ve en sık enjeksiyon yerinde ağrı görülmüştür. Sistemik advers etkiler de genellikle hafif-orta düzeyde olup en sık halsizlik, başağrısı, kas ağrısı görülmüştür. Gerek lokal gerekse sistemik advers etkiler 18-55 yaş arası gönüllülerde daha fazla oranda görülmüştür. İmmunojenite açısından ise nötralizan antikor titreleri ilk doz aşından sonra 29.günde %90'ında, 57.günde ise %100'ünde saptanmıştır (15). Henüz yayınlanmamış olan faz 3 çalışması ise 18 yaş ve üzerinde olan 43783 gönüllüde yapılmıştır. Gönüllülere tek doz aşı uygulanmış ve 28 gün sonra yapılan değerlendirmede aşının ağır hastalığı önlemede %85 etkin olduğundan bahsedilmektedir (16). Aşı 18 yaş ve üzeridekiler için kullanım onayı almış ve tek doz olarak uygulanmaktadır.

### 3-İnaktif Virüs Aşıları

SARS-CoV-2 virüslerinin betapropionilakton ile inaktif edilmeleri temeline dayanır. Bu şekilde geliştirilmekte olan 11 aşı adayı bulunmaktadır (3,5).

**CoronaVac (Sinovac):** Çin menşeli inaktif virüs aşısıdır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında 18-59 yaş arası gönüllülerde 3 µg ve 6 µg dozları 14 ve 28 gün ara ile plasebo kontrollü olarak yapılmıştır. Nötralizan antikor geliştiren kişilerin oranları 14 gün ara ile yapılan 3 µg dozunda son aşından 14 gün sonra %92.4, son aşından 28 gün sonra %94.1, 6 µg dozunda ise son aşından 14 gün sonra %98.3, son aşından 28 gün sonra ise %99.2; 28 gün ara ile yapılan 3 µg dozunda son aşından 14 gün sonra %97.4, son aşından 28 gün sonra %99.2, 6 µg dozunda ise son aşından 14 gün sonra %100, son aşından 28 gün sonra ise %100 olarak saptanmış olup immunojenitesinin iyi olduğu anlaşılmış ve faz 3 çalışmalarında 3 µg dozlar ve 28 gün ara ile iki doz aşının uygulanacağı belirtilmiştir (17). Aşının, 60 yaş ve üzeri gönüllülerde yapıldığı çalışmada 1,5 µg - 3 µg ve 6 µg'lık dozları advers etki ve immunojenite açısından

karşılaştırılmıştır. Advers etki görülme oranlarının her üç dozda da benzer olduğu vurgulanmıştır. Gönüllülerin %21'inde hafif-orta düzeyde advers etkiler bildirilmiş ve en sık enjeksiyon yerinde ağrı (%9), olup bunu ateş ve baş ağrısı izlemiştir. Çoğu advers etki 48 saat geçmeden gerilemiştir. Çalışmanın aşı kolunda sekiz kişide ciddi advers etki görülmüş olup bunlar aşıyla ilişkisiz bulunmuştur. İmmunojenik yanıt açısından ise 3 µg ve 6 µg dozlar ile 1.5 µg doza göre anlamlı derecede daha yüksek antikor yanıtları görülmüştür (18). Faz 3 çalışmalarının bir tanesi ülkemizde yapılmıştır. Henüz yayınlanmamış bu çalışmaya 24 merkez dahil olmuş, 18-59 yaş arası 10216 gönüllü çalışmaya alınmış olup aşının semptomatik COVID-19 enfeksiyonu engellemede etkinliği % 83.5 bulunmuştur. Coronavac aşısı 18 yaş ve üzerinelere uygulanabilmektedir. Coronavac aşısının gebelerde ve emzirenlerde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlı olduğundan Sağlık Bakanlığı gebelere kendi istekleri halinde aşının uygulanabileceğini belirtmiş ve gebeliğin ilk üç ayında kullanımını önermemiştir. Emzirenlerde ise COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçirme riski olanlara kendi istekleri halinde aşının uygulanabileceği belirtilmiştir. Aşı 2-8 °C'de saklanabilir. (19).

#### 4-DNA Aşıları

SARS-CoV-2'nin spike proteini kodlayan genlerinin plazmid DNA'sına yerleştirilmesi temeline dayanır. DNA konak hücrelerine girdikten sonra mRNA oluşumu sonrasında spike proteinleri üretilip salınımı gerçekleşir. Salınan spike proteinleri antijen sunan hücrelerce tanınır ve antikor üretimi olur. Bu grupta faz 1 ve 2 çalışmaları hala devam eden 10 aşı adayı bulunmaktadır (3-5).

#### 5- Protein Subunit Aşıları

SARS-CoV-2'e ait tüm proteinlerin konağa verilip immun sistemin uyarılması temeline dayalı olarak üzerinde çalışılan aşılarıdır. Bu grupta 27 aşı adayı olmasına rağmen sadece Novavax aşısı faz 3 aşamasına gelebilmiş olup diğerleri hala faz 1 ve 2 aşamasındadır (3). Novavax aşısının faz 3 verileri detaylı olarak bir makalede yayınlanmamış olmakla birlikte ilgili firma tarafından sunulan raporda 18-84 yaş arası 15.000 gönüllü (%27'si 65 yaş ve üzeri) çalışmaya alınmış ve plasebo kontrollü yapılan çalışmada iki doz 21 gün ara ile uygulandığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası ikinci dozdan en az 7 gün sonra COVID-19 enfeksiyonu gelişmesi olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda orijinal (varyant olmayan) suşlarda %95.6, İngiltere varyantı suşlarda %85.6, Güney Afrika varyantı suşlarda %60, tüm gruplarda %89.3 etkinlik bildirilmiştir. Faz çalışmalarında aşının lokal ve sistemik advers etkileri genellikle hafif-orta düzeyde olmuştur. Aşı 2-8 °C arasında muhafaza edilebilmektedir (20,21).

#### 6-Virüs Benzeri Partikül Aşıları

SARS-CoV-2'nin proteinlerini içerip genetik materyal içermeyen virüs benzeri partiküller kullanılır. Üretimleri zor olmakla birlikte güçlü bir immün yanıtı neden olurlar. Virüs benzeri partikül yöntemiyle çalışmalarını faz 1 ve 2 aşamalarında yürüten üç adet COVID-19 aşı adayı bulunmaktadır (3,5).

#### 7-Canlı Attenu Virüs Aşıları

İn vitro ortamlarda SARS-CoV-2'nin hastalık yapabilme özelliği azaltılarak elde edilen virüslerin kullanılması prensibine dayanır. Bu şekilde iki aşı adayı bulunmakta olup henüz çalışmalar faz 1 düzeyindedir (3,5).

#### Sonuç

Covid-19 aşı adayları ile ilgili çalışmalar olağanüstü hızla devam etmektedir. Yapılan faz 3 çalışmalarında etkinliklerinin yüksek düzeyde olduğu ve bu sonuçlarla çeşitli ülkelerde kullanım onayı almış olan aşıların (Pfizer/BioNTech, Moderna, Oxford/Astra Zeneca, Johnson&Johnson, Sputnik V, Coronavac) gerçek yaşamda ne kadar etkili olacakları, varyant virüslere karşı etkilikleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

#### Kaynaklar

1. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. İsviçre: World Health Organization; 2021 [Erişim tarihi: 29 Mart 2021]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int/table>
2. Ball P. What the lightning-fast quest for Covid vaccines means for other diseases. Nature 2021; 16-18.
3. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. [Internet]. İsviçre: World Health Organization; 2021 [Erişim tarihi: 29 Mart 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
4. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature 2020; 516-27.
5. Callaway E. The race for coronavirus vaccines. Nature 2020; 580:576-7.
6. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Ablason J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383:2603-15.
7. World Health Organization Technical document. Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) against Covid-19. 14 January 2021. [https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-mrna-vaccine-bnt162b2-\(pfizer-biontech\)-against-covid-19](https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-mrna-vaccine-bnt162b2-(pfizer-biontech)-against-covid-19)
8. Shimabukoro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA 2021; 325:780-1.
9. Baden LR, El Sahyl HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2020; Dec 30:NEJMoa2035389. Published online 2020 Dec 30 doi: 10.1056/NEJMoa2035389
10. Morbidity and Mortality Weekly Report. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna Covid-19 vaccine-United States, December 21,2020 January 20, 2021.
11. WHO interim guidance. Interim recommendations for use of

- the Moderna mRNA-1273 vaccine against Covid-19 [Internet]. İsviçre: World Health Organization; 25 January 2021 [Erişim tarihi: 29 Mart 2020] Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19>
12. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD 1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa and the UK. *Lancet* 2021; 397:99-111.
  13. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector based heterologous prime-boost Covid-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396:887-897.
  14. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov D, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector based heterologous prime-boost Covid-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397:671-81.
  15. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021 Jan 13; NEJMoa2034201. Published online 2021 Jan 13. doi: 10.1056/NEJMoa2034201.
  16. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-authorized-by-u-s-fda-for-emergency-use-first-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic>
  17. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase ½ clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 181-92.
  18. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase ½ clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021 Feb 3 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7.
  19. T.C Sağlık Bakanlığı. COVID-19 aşısı bilgilendirme platformu [Internet]. Ankara. Sağlık Bakanlığı. [Erişim tarihi: 29 Mart 2020] Erişim adresi: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77693/covid-19-asisi.html>
  20. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *BMJ* 2021; 372n296.
  21. Novavax. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial [Internet]. Gaithersburg: Novavax; 2021 Jan 28 [Erişim tarihi: 29 Mart 2020] Erişim adresi: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>





# COVID-19'DA ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

## ANTICOAGULANT THERAPY IN COVID-19

Demircan ÖZBALCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Cite this article as:** Özbacı D. Anticoagulant Therapy in Covid-19. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):37-45.

### Öz

COVID-19'da birçok organın tutulumu olmakla birlikte, en sık mortalite ve morbidite sebebi akut respiratuar distress sendromu ARDS ve trombozlardır. Şiddetli tromboinflamasyon, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve bunların sonucu olarak görülen tromboz riskinden dolayı, COVID-19'da antikoagülan tedavi, standart tedavi olarak yerini almıştır. D-dimer yüksekliği, COVID-19 koagülopatisinin en önemli belirteçidir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) COVID-19'da ilk akla gelen antikoagülan ajandır. Hemen hemen tüm klinik durumlarda ilk seçenektir. Warfarin kullanımı önerilmezken, direkt oral antikoagülanlar, aspirin ve P2Y12 inhibitörlerinin etkileri üzerine daha net kanıtlar gerekmektedir. Bu derlemede, COVID-19 hastalarında antikoagülan profilaksi ve tedavi endikasyonları ile bu tedavilerin süresi yanı sıra, bu hastaların takibinde, hastalıkla birliktelik gösteren klinik durumların tedavisi de son kılavuzların önerileri doğrultusunda anlatılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, D-dimer, düşük molekül ağırlıklı heparin, antikoagülan ajanları

### Abstract

Although many organs are involved in COVID-19, the most common causes of mortality and morbidity are acute respiratory distress syndrome (ARDS) and thrombosis. Anticoagulant therapy has become as a standard treatment in COVID-19 due to severe thromboinflammation, diffuse intravascular coagulation syndrome and the risk of thrombosis seen as a result. Elevation of D-dimer is the most important marker of COVID-19 coagulopathy. Low molecular weight heparin (LMWH) is the first choice in almost all clinical situations. While the use of warfarin is not recommended, high level evidence is needed on the effects of direct oral anticoagulants, aspirin and P2Y12 inhibitors. In this review, anticoagulant prophylaxis and treatment indications in COVID-19 patients and the duration of these treatments, as well as the treatment of clinical conditions associated with the disease in the follow-up of these patients will be explained in line with the recommendations of the latest guidelines.

**Keywords:** COVID-19, D-dimer, low molecular weight heparin, anticoagulant agents.

### Giriş

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinde 31 Aralık 2019 tarihinde ilk kez bildirilen ve yeni tip koronavirüse (SARS CoV-2) bağlı olarak ortaya çıkan hastalık, COVID-19 olarak da adlandırılmış, kısa sürede de tüm dünyaya yayılmıştır. 11 Mart 2020 tarihinde Dünya

Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli mortalite ve morbiditeye sebep olmaya devam etmektedir. Genellikle kırgınlık, yorgunluk, ateş, bazı hastalarda bulantı ve kusma, tat ve koku kaybı ile başlayan hastalık, hastaların bir kısmında pnömoni ve akut respiratuar distress sendromuna (ARDS)

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** demircanozbalci@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 18.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** D.Ö. 0000-0002-9635-3091

yol açmakta ve hastanın önce solunum yetmezliği sebebiyle mekanik ventilatöre bağlanmasına, sonra da mortalitesine yol açmaktadır (1). Bazı hastalarda, ARDS durumu tedavi edilmesine karşın, gelişen fibrozise bağlı olarak kalıcı akciğer fonksiyon bozuklukları oluşabilmekte ve bu durumun geri dönüşsüz olduğu ifade edilmektedir (1). Zaman içinde, COVID-19'un, sadece akciğerde değil, kalp, beyin, karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi ve üreme organları üzerinde de tahribat yaptığı anlaşılmıştır (2). COVID-19'da birçok organın tutulumu olmakla birlikte, en sık mortalite ve morbidite sebebi ARDS ve trombozlardır (3). Akciğerlerde diffüz alveoler hasar görülür. ARDS'de viral sitopatik hasar gözlenirse de temel problem immün yanıtı sekonder hasardır. Viremi ve vücuttaki virüs düzeyi azalırken, virüsün yarattığı, temel olarak ACE2 yolağını kapatarak yarattığı immün "saldırı", patolojiye sebep olur (4). İmmün yanıtı temel tanımlayan durum angiotensin aracılıklı immün reaksiyondur. Burada IL-6, IL-17a ve TNF-alfa önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon, hiperkoagülabileteye ve anormal pıhtı oluşumu, trombosit hiperaktivasyonu ve antikoagülan yollarının inhibisyonu ile ilişkilidir. ACE2 blokajı ile angiotensin II düzeyi belirgin artmaktadır (5). Angiotensin II çok potent bir vazokonstriktördür. Ayrıca, doku faktörü düzeyi ve plasminojen aktivatör inhibitör düzeyini arttırmaktadır. Tüm bu değişimlerin protrombotik olmasından dolayı, COVID-19'da tromboz belirgin şekilde artmaktadır. Ayrıca, nötrofil ekstrasellüler trap anlamına gelen netozis de bu protrombotik durumda etkilidir. Yaygın damar içi pıhtılaşmaya pulmoner intravasküler koagülasyon, pulmoner mikrotrombüslerin de eşlik etmesi ile sadece kanda değil akciğere de yönelik özgün bir protrombotik durum söz konusudur.

Şiddetli tromboinflamasyon, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve bunların sonucu olarak görülen tromboz riskinden dolayı, COVID-19'da antikoagülan tedavi, standart tedaviler arasında yerini almıştır. COVID-19 geçiren hastalarda hipertansiyon, ileri yaş, ko-morbiditelerin olması ve ciddi COVID-19 tromboz için ek risk faktörleri olarak gösterilmiştir (5-7). Ciddi COVID-19 hastalarının %50'sinde koagülopati gözlenmektedir. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (PT ve APTT) düzeyleri çoğunlukla normaldir ve sadece %28 hastada fibrinojen 1 gr/dl'in altında, diğer hastalarda suprafizyolojik düzeylerde. Çoğunlukla, COVID-ilişkili idiyomatik trombositopenik purpura (ITP) hariç, yaygın damar içi pıhtılaşmaya (YDİP) bağlı ciddi trombositopeni görülme sıklığı çok düşüktür. Bu koagülopatinin en önemli belirteci olarak D-dimer gösterilmektedir (8). D-dimer, fibrinolizin bir göstergesidir. D-dimer seviyesi sağlıklı popülasyonda varyasyon gösterebilir, yaşla birlikte bir miktar artar. Ancak, tromboz, malignite, enfeksiyon

ve inflamasyon durumunda da artmaktadır. D-dimer yüksekliği, COVID-19 koagülopatisinin en önemli belirteçidir. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada exitus olan hastaların yaklaşık %50'sinde D-dimer yüksekliği olduğu, D-dimer'in 1 ng/dL üzerinde olmasının ölüm riskini 18 kat artırdığı gösterilmiştir (9). Başka bir çalışmada, D-dimerin ciddi hastalarda ciddi olmayanlara göre 4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, PT uzamasının da ciddi hastalık için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (10). Yatan hastalarda tromboz insidansı açısından çalışmalar incelendiğinde değişik oranlara ulaşılmaktadır (11-15). Bu durum, çalışmaların heterojenitesi ile oldukça ilişkilidir; çalışmaların tamamında profilaktik doz heparin kullanılmış olmasına karşın, kullanılan doz ve süreler çok farklıdır. Bu sebeple çıkarım yapmak zordur. Ancak, tüm çalışmalarda bazı ortak noktalar bulunmaktadır. Tromboz geçiren hastaların tamamında D-Dimer seviyesi ortalama olarak yüksektir. Ayrıca, enfeksiyon, ko-morbiditeler ve PT-APTT yüksekliği de tromboz için risk faktörü olarak görülmüştür. Bu konuda İskoçya'da, son yapılan nüfus temelli bir kohortta, 5 milyon kişi taranmış ve COVID-19 ile ilişkili 1449 vaka saptanmıştır (16). Özellikle 75 yaş altında, ilk 7 güne tromboz riskinin giderek yükseldiği ve riskin 56. güne kadar devam ettiği saptanmıştır. Burada dikkat çeken iki konu bulunmaktadır; ilk olarak, çalışma 56 gün takiple sınırlandırılmıştır, yani takip süresi daha uzun tutulsa, riskin muhtemelen daha da uzun süre sürdüğü anlaşılacaktır. İkinci olarak, birçok kılavuzda, tromboz profilaksisi bu uzunlukta verilmemektedir. Bu durumda, hastaların tromboz açısından risk altında oldukları çok açıktır. Otopsi çalışmalarında bulgular daha da çarpıcı görünmektedir (17-19). Bu çalışmalarda, majör pulmoner arterlerde problem görünmezken, minör periferik damarlarda trombüsler gözlenmektedir. Ayrıca, incelendiğinde, bu hastaların %50'sinde D-dimer düzeyinin normal olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda, beraberinde alveoler hasar ve en fazla akciğerde olmak üzere tüm organlarda diffüz endotelial inflamasyon gözlenmiştir. Hali hazırda endotel hasarı yaratan hastalığı olanlarda bu sebeple mortalite daha fazla gözlenmektedir. Bu çalışmalar, COVID-19'un, bir edinsel trombofili sebebi olduğunu ve trombozun mutlak surette engellenmesi gerektiğini ortaya koymuştur (17-19). Yazının bundan sonraki bölümlerinde, öncelikle yurt dışı kaynaklardan öneriler sunulduktan sonra, Bilim Kurulu önerileri doğrultusunda Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan yerel kılavuzdan bahsedilecektir.

## COVID-19'DA ANTİKOAGULASYON SEÇENEKLERİ

**Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin ve Klasik Heparin**  
Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) COVID-19'da

ilk akla gelen antikoagülan ajandır. Hemen hemen tüm klinik durumlarda ilk seçenektir. Antikoagülasyon özellikleri yanı sıra, DMAH'ın viral spike S1 protein reseptör kısmı ile etkileşerek antiviral özelliği göstermektedir. DMAH ayrıca IL-6'nın supresyonu ile trombosit aktivasyon inhibisyonu yaparak tromboinflamasyonu önlemektedir. Dolaşımdaki immün kompleksler trombositleri FcγRIIA yolağından aktive ederken, DMAH hem profilaktik hem de terapötik dozda trombosit inhibisyonu sağlamaktadır (20, 21). Toplam dokuz çalışmada ile yapılan bir meta-analizde, ARDS'li 465 hasta 28. gün değerlendirildiğinde, DMAH kullanımı ile sağ kalım belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir (22). Yurt dışından yapılan yayınlarda, tüm bunlardan yola çıkarak, D-dimer seviyesi 3-4 kat yükselen her hastanın hastaneye yatırılması gerekmekte, hastaneye yatırılan her hastaya da DMAH uygulanması önerilmektedir (23). Tüm COVID-19 tanılı hastalar antikoagülan tedavi açısından değerlendirilmeli ve hastaneye yatan gebe de dâhil, tüm hastalara profilaktik dozda verilmelidir. Klasik heparin ise özellikle böbrek yetmezliği olan hastalara önerilmektedir. Bu hastalarda takip, APTT ile değil, Faktör Xa ile yapılmalıdır. Yatış esnasında derin ven trombozu (DVT) geçiren hastalarda ise, hastane çıkışında üç ay antikoagülan kullanılması önerilmektedir (23). Trombositopeni ve/veya PT-APTT yüksekliği profilaksiye engel değildir. Taburculukta ise, tromboz riski yüksek (aktif kanser, immobilité, morbid obezite, trombofili ve venöz tromboemboli öyküsü olan hastalar) ve yüksek inflamatuvar aktivitesi veya D-dimer yüksekliği olan hastaların en az 1 ila 1.5 ay DMAH ile profilaksi alması önerilmektedir (23).

Yatan hastalardan, özellikle tromboz riski yüksek, yoğun bakıma yatırılmış veya hızlı D-dimer yükselmesi olanlarda supra-profilaktik veya tedavi dozunda heparin verilmesi önerilmektedir (23). Yayınlarda tedavi dozunda kullanıldığında kanama olabileceği çekincesi vardır, özellikle hastanın böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, trombositopeni ve YDİPS açısından değerlendirilerek, hasta bazlı karar verilmesi önerilmektedir. Ancak, atriyal fibrilasyon, venöz tromboemboli, mekanik kapak replasmanlı hastalar, akut koroner sendrom ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) tedavisi alan hastalarda mutlaka terapötik dozda antikoagülasyon önerilmektedir. Bütün bu önlemlere rağmen, yapılan çalışmalarda, hastanede yatan hastalarda tromboz oranı %13 ila %56 arasında değişmektedir (24-26). Bu yüksek oranın, hastaların olması gerekenden daha düşük dozda heparin almaları sebebiyle olduğu düşünülmektedir.

### Warfarin

Warfarin kesinlikle kontrendikedir (23). COVID-19 tedavisinde verilen başlıca antiviraller olmak üzere

birçok ajanla etkileşimi bulunmaktadır. Terapötik indeksinin dar olması nedeniyle kolayca toksisite veya yetersiz ilaç düzeyi oluşabilir. Bu sebeple de kanama riski yüksektir.

### Direkt Oral Antikoagülanlar

Bu ajanların kullanımları önerilmemektedir. Yürütülen çalışmalarda antiviral ajanlar ile etkileşime girebilme potansiyeli olduğu saptanmıştır. Lopinavir/ritonavir ile kesin etkileşim bulunmaktadır. Remdesevir ile etkileşim olmayacağı söylenirken, favipravir konusunda yeterli veri yoktur(27). Dabigatran'ın antidotu idaricuzumab iken, apiksaban ve rivaroksabanın etkileri andeksanet ile düzeltilebilmektedir, ancak bu antidotlar henüz ülkemizde yaygın olarak bulunmamaktadır (28). Uzun yarılama ömürleri olması, COVID-19 sırasında gelişebilen böbrek ve hepatik yetmezlikte azalmış klirens ve antidotlarının ülkemizde yaygın olarak bulunmaması, kullanımları durumunda, kanama açısından oldukça risk yaratacağını göstermektedir (27). Bu sebeple, COVID-19 geçiren hastaya başlanmaması, daha önceden kullanan hastalarda ise kesilerek DMAH' geçilmesi önerilmektedir. Mutlak kullanım endikasyonu varsa veya daha önceden kullanan bir hastada kesilemiyorsa, kanama açısından çok dikkatli şekilde takip yapılması önerilmektedir. Pandemi öncesi yapılan bir çalışmada, bu ajanlara bağlı kanamada, 4 faktör protrombin kompleks konsantratu ile %88.9 hastada direkt oral antikoagülan etkisinin kırılabilmesi sağlanmıştır (29). Bu nedenle 4 faktör protrombin kompleks konsantratu, kanama durumunda, kullanılacak bir ajandır. Ayrıca, dabigatran diyalizle uzaklaştırılabilen bir ajandır, dabigatran'a bağlı bir kanamada, hemodiyaliz de acil bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelebilir (30).

### Danaparoid

Danaparoid, antitrombin aktivitesinin arttırarak etki eden bir trombin inhibitörüdür (31). Subkutan veya nebülize olarak verilebilmektedir. Ülkemizde preparatu bulunmamaktadır. Trombositler üzerine etkisi yoktur ve renal yetmezlikte kullanılabilir. Heparinle indüklenmiş trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma durumunda rahatça kullanılabilmesi, COVID-19'da kullanımı açısından cazip görünmektedir (32). Antiviral ve antiinflamatuvar etkinliği gösteren hayvan çalışmaları bulunmaktadır (33). İnsan çalışmaları incelendiğinde, özellikle nebülize formunun, pulmoner ve sistemik koagülopati ile inflamasyonu azalttığı ve sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (34). Ancak, bu ilaçla ilgili, şu anda yürüyen bir çalışma bulunmamaktadır, bazı ülkelerde rutin kullanımı mevcuttur.

### Fibrinolitik Tedavi

Fibrinolitik tedavinin, hayvan çalışmalarında ARDS

riskini azalttığı gösterilmiştir (35). ARDS'li hastalarda kullanılan bu ajanların net uzun dönem verileri bulunmamaktadır. Uygulanan hastalarda yararlı olabileceğine dair bulgular bulunmaktadır. Bu konu ilgili yürütülen iki çalışma vardır (35 Yürütülmekte olan çalışmayı bildiren tek kaynak).

## ANTİTROMBOSİT TEDAVİLER

### Aspirin

Aspirinin hayvan çalışmalarında ARDS tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (36, 37). Prospektif insan ARDS çalışmalarında yine etkili olduğu saptanmıştır (38-42). SARS-CoV-2'nin bağlandığı ACE2 ve TMPRSS2 trombositler üzerinde de bulunduğu için, aspirin tedavisinin virüsün trombositlere bağlanması engelleyebileceği düşünülmektedir. Trombosit sayısı 100000'in altına düştüğünde alveolar hemoraji riski vardır, bu sebeple COVID-19'lu trombositopenik hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. COVID-19'da mortaliteyi azalttığına ilişkin bulgular bulunmaktadır. Osborne ve arkadaşları tarafından yapılan 28350 kişilik bir retrospektif çalışmada, daha önceden aspirin kullanımı olan yaşlı hastalarda, kullanmayanlara göre mortalitenin belirgin şekilde az olduğunu gösterilmiştir (43). Profilaktik veya yüksek-profilaktik doz DMAH alan hastalar ve aspirin alan-almayan hastalar olarak iki grubun değerlendirildiği 2785 hasta içeren başka bir çalışmada ise yüksek-profilaktik doz DMAH ve aspirin kullanımı olan gruplarda, diğer gruplara kıyasla ölüm oranının belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır (44). Aynı çalışmada dikkat çekici bir başka nokta, kullanılan aspirin dozunun, antiagregan etkinin başladığı en düşük doz olan 81 mg olmasıdır. Yani, en düşük dozda aspirin kullanılması bile, mortaliteyi belirgin azaltmıştır (44). Dört yüz on iki hasta ile yapılan başka bir retrospektif çalışmada, aspirin'in ventilatöre bağlanmayı ve mortaliteyi anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (45). Ancak bu bulgularla çelişen bazı yayınlar da yayınlanmıştır. Sahai ve arkadaşlarının 22072 hasta verileriyle yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir (46). Hatta bu çalışmada, non-steroid antiinflatuar ilaç (NSAID) ile alındığında tromboz riskinde artış saptanmıştır. Yeni bir meta-analiz, aspirin'in mortalite üzerine anlamlı etkisini gösterememiştir (47). Birbiriyle çelişkili çalışma bulguları, çalışma gruplarının heterojenitesi ve çalışmaların çoğunun retrospektif özellikte olması ile açıklanabilir. Bu sebeple, prospektif çalışma sonuçları ortaya çıkmadan, aspirin'in COVID-19 tedavisinde yeri konusunda kesin çıkarımlar yapılamamakta ve rutin tedavi protokollerine yerleştirememektedir.

### Dipridamol

Dipridamol, fosfodiesteraz inhibisyonu ile etkili bir antiagregan ajandır. Influenzaya karşı antiviral etkinliği

gösterilmiştir (48). COVID-19'da etkin olabileceği düşünülmektedir (49). Küçük bir çalışmada, 150 mg 3x1 dozunda, D-dimer seviyesinde sabitleşme, trombosit sayısında yükselme ve daha hızlı iyileşmeyi sağlamıştır (50).

### P2Y12 İnhibitörleri

ARDS ve sepsiste, trombositler, lökositler ve dendritik hücrelerde P2Y12 reseptör aktivasyonu saptanmıştır. COVID-19 öncesi ARDS ve sepsis çalışmalarında P2Y12 inhibitörlerinin bu yolakla etkin olduğu gösterilmiştir (51). Hatta daha potent ticagrelor, daha az potent klopidogrel'e göre daha etkindir; daha düşük mortalite ve daha yüksek anti-inflatuar etki göstermektedir (52-55). Aspirin ve klopidogrel'in COVID-19'da etkinliğini araştırarak randomize kontrollü çalışmalar yapılmaktadır, ancak sonuçlar henüz açıklanmamıştır. Bu çalışmaların sonuçları açıklanana kadar, P2Y12 inhibitörlerinin kullanımı konusunda kesin önerilerde bulunulamamaktadır.

## COVID-19 İLE BİRLİKTELİK GÖSTEREN ÖZEL KLİNİK DURUMLAR

### Akut Koroner Sendrom

Akut Koroner Sendrom (AKS) geçirmekte olan ve aynı zamanda COVID-19 pozitifliği bulunan hastaların tedavisinde Aspirin+P2Y12 inhibitörü standart olarak önerilmektedir (56). Daha önceden direkt oral antikoagülan (DOAC) kullanan hastalarda klopidogrel tedavisine kısa süreli aspirin ilavesi ile üçlü tedavi önerilmektedir (57). Ancak, DOAC'ların COVID-19 tedavisinde kullanılan diğer ajanlarla etkileşimi göz önüne alındığında bu önerinin uygunluğu, en azından hastanın hastane yatış sürecinde, tartışmalıdır. Bu üçlü tedavi ile (aspirin+DOAC+P2Y12) kanama riski de oldukça fazladır. Ayrıca, üçlü tedavide warfarin kullanılması önerilmemektedir (56). Özgün tedavide ise, anjiyografik uygulamalar ile tedavi tercih sebebidir (58). Fibrinolitik tedavi ise, primer anjiyografik tedavi yapılamayan hastalarda kullanılmalıdır (59). Fibrinolitik tedavi, kanama riski ve alanların %50'sinde perkutan anjiyografik işlemler gerekmesi sebebiyle de biraz daha geri plana düşmüş durumdadır. Anjiyografik tedavi uygulanıyorsa, aspirin ile P2Y12 inhibitörleri ile tedavi ideal olarak bir yıl devam etmelidir (56).

### Non-ST Myokard İnfarktüsü

Non-ST myokard infarktüsü (MI) medikal tedavisinde DMAH öncelikle tercih edilen antikoagülan ajan olarak gösterilmektedir. Beraberinde aspirin, P2Y12 inhibitörü, beta bloker, statin ve eğer göğüs ağrısı devam ediyorsa nitrat tedavisi de verilmelidir (60). COVID-19 pozitif hastalarında invaziv tedaviyi değerlendirme açısından, The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) skoruna bakılarak karar verilmesi

önerilmektedir. Yüksek risk hastalara invaziv tedavi yapılması önerilirken, düşük risk hastada ise medikal tedavinin yeterli olacağı belirtilmektedir (58).

### Atriyal Fibrilasyon

Düşük kanama riski bulunan, hastanede yatmayan hastada DOAC devam edebilir (61). Bu konuda Warfarin'den üstün bulunmaktadır. Ancak, ilaç-ilaç etkileşimi ciddi bir problem olarak gözükmemektedir. Hastanede yatan hastada ise, hastanede ortaya çıkmış veya eskiden beri bilinen atriyal fibrilasyon olmasına bakılmaksızın DMAH önerilmektedir. Sadece hafif hastalığı olup, kanama riski düşük hastalarda, hastanın kullandığı mevcut antikoagülanın devamı önerilmektedir. Standart heparin ise, sadece kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda önerilmektedir (56).

### Prostetik Kapak

Prostetik kapaklı hastalarda, eğer ağır kanama riski yoksa mevcut tedavinin devamı önerilmekte, ancak oluşacak ilaç etkileşimleri konusunda net bir görüş ortaya konmamaktadır (56). Kanama riski yüksek hastada DMAH'a dönülebileceği belirtilmektedir.

### Venöz Tromboemboli

COVID-19 pozitif hastalarında venöz tromboemboli gelişmesi durumunda, terapötik dozda DMAH verilmesi önerilmektedir. Pulmoner emboli durumunda, trombolitik tedavi için Göğüs Hastalıkları ile konsülte edilerek hasta bazlı karar verilmesi önerilmektedir (60, 61). İlk başta antikoagülasyonla takip edilen pulmoner embolili hastalarda, antikoagülasyona rağmen sağ kalp yetmezliği, progrese hipoksi veya taşikardi gelişmesi durumunda trombolitik tedavi verilmesi endikasyonu bulunmaktadır.

### SAĞLIK BAKANLIĞI KILAVUZU

Yurt dışı kılavuzlara kıyasla, ülkemizin kılavuzu oldukça ayrıntılı ve gerektiği durumlarda, ilaç molekül isimlerini kullanarak, sahada çalışan sağlık çalışanlarına önemli ve ciddi bir rehber olma özelliği taşımaktadır. Tanımlamalar çok net ve rakamlarla yapılmış, tedavinin hangi dozda, ne kadar süreyle ve hangi sınırlar içerisinde yapılacağı çok açık şekilde belirlenmiştir

(62). Genel olarak baktığımızda, yurt dışı kılavuzlardan farklı olan en önemli nokta, DMAH tedavi dozlarının, daha düşük olarak belirlenmesidir; terapötik dozlara çıkma eğilimi, yurt dışı kılavuzlara kıyasla daha azdır (Yazarın, birazdan bahsedilecek randomize kontrollü çalışma öncesi genel eğilimi de DMAH'ı daha yüksek dozlarda kullanma şeklinde idi). Ancak, çok yakın tarihte yayınlanan bir randomize kontrollü çalışma da, bizim kılavuzumuzu destekler niteliktedir; ciddi COVID-19'lu hastalarda, terapötik dozda DMAH kullanımı, terapötik kolda daha az tromboz yaşanmasına karşın, anlamlı bir fayda sağlamamıştır (63). Hatta terapötik kolda, istatistik düzeyde anlamlı olmasına karşın, kanama yaşanma riski daha yüksektir.

Sağlık Bakanlığı kılavuzuna göre, COVID-19 pozitifliği saptanan tüm hastalarda koagülopati araştırılmaktadır. Hastaneye yatış kriterleri, net şekilde belirlenmiş durumdadır; trombosit sayısının 100000/uL'den düşük olması, protrombin zamanında (PT) 3, aktive parsiyel tromboplastin zamanında 5 saniyeden fazla uzama olması, fibrinojen düzeyinin 200'ün altında olması veya D-dimer düzeyinde 2-3 kat artış olması, hastaneye yatış endikasyonudur. Başlangıç D-dimer düzeyine göre trombofilaksi süresi bile belirlenmiştir; D-dimer 2 kattan fazla ise trombofilaksi 45 güne uzatılmalıdır. Hastaneye yatırılan tüm hastalarda ise, aktif kanama veya trombosit sayısı 25000'in altına inmedikçe profilaksi yapılmalıdır. Profilaksi için DMAH önerilmiş, hatta bir adım ileri gidilerek enoksaparin kullanılması önerilmiştir. Tedavi ve profilaksi için dozlar net bir şekilde belirlenmiştir (Tablo 1). Tabloda belirtildiği gibi dozlar, hastanın ağırlığından bağımsızdır. Oral antikoagülanların kullanımı kesinlikle önerilmektedir. Tedavi dozunda antikoagülasyon ise ancak tromboemboli saptanması, kanıtlanamayan ancak yüksek ihtimalli tromboemboli olasılığı, kateter veya vücut dışı trombozlar olması durumunda önerilmektedir. Pulmoner emboli tedavisinde ilk sırada fibrinolitik tedavisine karşı çıkılmakta ve DMAH ile tedavi önerilmektedir. Yine tedavi dozunda antikoagülasyon için bir istisnai durum da, daha önce COVID-19 ile ilişkisiz tromboz geçiren hastalardır. Tromboz üzerinden 90 günden daha fazla zaman geçmişse heparin dozunda

Tablo 1 COVID-19'lu hastada DMAH ile profilaksi dozları

HAFİF COVID	AĞIR COVID
BMI<40 kg/m <sup>2</sup> : Enoxaparin 40 mg 1x1	Enoxaparin 40 mg 2x1
BMI>40 kg/m <sup>2</sup> : Enoxaparin 40 mg 2x1 sc	
Kr klr <30 ml/dk: Standart heparin 5000 IU 2X1 veya 3x1	

değişiklik önerilmemiş, ancak 90 gün içinde tromboz geçirenlerde, tedavi dozunda antikoagülasyon önerilmiştir. Heparine bağlı trombositopeni öyküsü veya buna bağlı tromboz öyküsü olan hastalarda fondaparinux önerilmiş, kreatinin klirensine göre dozlar net şekilde gösterilmiştir. Buna göre, klirensi 50 mL/dakikanın üzerindeki hastalara 2.5 mg, 30-50 mL/dk arasındakilere 1.25 mg önerilirken, klirensi 30 mL/dknın altındaki hastalara fondaparinux önerilmemektedir.

Daha önce antikoagülan kullanmakta olan hastalarda, düşük risk ve ilaç-ilaç etkileşimi yoksa oral antikoagülanın devam edebileceği, ancak diğer durumlarda oral antikoagülanın kesilerek heparine geçilmesi gerektiği önerisi yapılmıştır. Bu ilaçların dozları da rehberde net bir biçimde gösterilmiş ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin çok fazla olduğu belirtilmiştir. Kreatinin klirensinin 30 mL/dk'nın altında olduğu durumlarda rivaroksaban ve dabigatranın kesilmesi önerilirken, apiksabanda doz değişikliği önerilmemektedir. Apiksaban 2.5 mg 2x1, rivaroksaban 10 mg 2x1 ve dabigatran 110 mg 2x1 şeklinde önerilmektedir.

Antikoagülasyonun durdurulması da net kurallara bağlıdır. Profilaksi dozunda trombosit 25000'in altında veya fibrinojen 0.5 g/L ise, tedavi dozunda ise, trombosit sayısı 30000-50000'in altına düştüğünde veya fibrinojen 1 g/dL'nin altına düştüğünde DMAH kesilmelidir.

Antikoagülasyonun süresi konusunda da kesin önerilerde bulunulmaktadır. Tromboz açısından düşük riskli hastalarda, kullanılan ajana göre 30 ila 45 günlük tedaviler varken, yüksek risk hastaların tamamında 45 günlük tedaviler verilmektedir. Düşük riskli hastalarda, koruma olarak, DMAH, aspirin, rivaroksaban veya betriaksaban kullanımı önerilirken, yüksek risk hastalarda aspirin kullanımı önerilmemektedir (Tablo 2).

Antiagregan tedavi konusunda net kanıtlar olmadığı için kesin önerilerde bulunmamaktadır. Dipiridamolun antiviral ve antiinflamatuvar etkinliği olduğu için 2x75 mg verilebilir olduğu önerilmiştir. Tedavi 14 gün ile

sınırlandırılmış ve oluşabilecek hipotansiyona dikkat çekilmiştir. Aspirin ile ilgili olarak, 100 mg kullanımının akciğer hasarını azaltıcı etkisinin var olduğunu gösteren kontrol grubu olmayan çalışmaları olduğunu ve rutin kullanımı için daha fazla kanıta ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedir.

Trombolitik tedavi ise sadece, akut koroner sendrom, serebrovasküler olay veya ilk etapta DMAH verilmiş ancak hemodinamiyi bozan pulmoner embolide önerilmektedir. Gebelik, trombolitik tedavi için kontrendikasyon değildir.

Tüm bu antikoagülasyon ve fibrinolitik çabaları sonucunda kanama ortaya çıkabilmektedir. Özellikle majör kanama, COVID-19 hastalarında ek mortaliteye sebep olabilecek bir durumdur. Kılavuzumuzda, majör kanama, kan basıncının 90 mmHg'dan düşük olması ve/veya kalp tepe atımının 110/dakikadan fazla olması olarak tanımlanmıştır. Kanamalı hastada trombositlerin 50000/uL'nin üzerinde tutulması önerilmektedir. Bu hastada PT 3 saniye ve APTT 5 saniye ve daha uzunsa 15-25 mL/kg'dan taze donmuş plazma infüzyonu önerilmektedir. Bu infüzyon 6-8 saatte tekrarlanabilir. Fibrinojen düzeyi 150 mg/dL'nin altında ise 4 ünite taze donmuş plazma veya 1U/10 kg kriyopresipitat veya 3-4 gram fibrinojen verilebilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma sendromlu hastalarda ise majör kanama gelişmedikçe kan ürünü verilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, COVID-19'da antikoagülan ve antiagregan tedaviler her bakımdan hayati rol oynamaktadır. Özellikle DMAH, hem antiinflamatuvar hem de primer ve sekonder hemostaz üzerine yararlı etkileri ile COVID-19'da ön plana çıkmaktadır. Hemen hemen tüm durumlarda DMAH ilk seçenektir. Ciddi hastalıkta veya yüksek D-dimer seviyelerinde tedavi dozunda olmalıdır. D-dimer ciddi bir takip aracı olarak kendini göstermiştir, yüksekliği mortalite ile direkt olarak ilişkilidir. Aspirin ve diğer antiagreganların durumu tartışmalıdır, yeni randomize çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Direkt etkili oral antikoagülanlarda

**Tablo 2** COVID-19'lu hastada DMAH ile profilaksi dozları

Tromboemboli Riski	Düşük	Yüksek (aktif kanser, immobile, D-dimer>2 kat)
Rivaroxaban	31-39 gün	45 gün
Betrixaban	35-42 gün	45 gün
Enoksaparin	14-30 gün	45 gün
Aspirin	30 gün	----

ilaç-ilaç etkileşimi ve kanama riski vardır, ayrıca anti-dot bulunmaması ciddi bir problem olarak göze çarpmaktadır.

## 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. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
- Magrone T, Magrone M, Jirillo E. Focus on Receptors for Coronaviruses with Special Reference to Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Potential Drug Target - A Perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(6):807-811. doi: 10.2174/187153032066200427112902. PMID: 32338224.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1456-1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32264791; PMCID: PMC7188049.
- 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 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149. PMID: 32677459; PMCID: PMC7370334.
- 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 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.
- 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 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
- Xu JF, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Research Square*. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-18340/v1
- Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y, et al. Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620936772. doi: 10.1177/1076029620936772. PMID: 32726134; PMCID: PMC7391435.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-1424.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32268022; PMCID: PMC7161262.
- Ho FK, Man KKS, Toschner M, Celis-Morales C, Wong ICK, Sattar Net al. COVID-19 infection and subsequent thromboembolism: A self-controlled case series analysis of a population cohort: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21251043>
- Fox SE, Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown QJ, et al. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: the first autopsy series from New Orleans. *Chemrxiv Pre Print*. 2020.
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400. Epub 2020 May 13. PMID: 32402155; PMCID: PMC7240771.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
- Nazy I, Jevtic SD, Moore JC, Huynh A, Smith JW, Kelton JG, et al. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2021 Feb 27. doi: 10.1111/jth.15283. Epub ahead of print. PMID: 33639037.
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149. PMID: 32677459; PMCID: PMC7370334.
- Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Ex Med* 2018;11(02):414-422
- Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie*. 2020 Aug;40(3):264-269. doi: 10.1055/a-1178-3551. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32498097; PMCID: PMC7416221.
- Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1743-1746. doi: 10.1111/jth.14869. Epub 2020 May 27. PMID: 32320517; PMCID: PMC7264774.
- Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520. PMID: 32492712; PMCID: PMC7378457.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020



- Aug;18(8):1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32369666; PMCID: PMC7497052.
27. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020 Jul;120(7):1004-1024. doi: 10.1055/s-0040-1713152. Epub 2020 May 30. PMID: 32473596; PMCID: PMC7516364.
  28. Cuker A, Burnett A, Triller D, Crowther M, Ansell J, Van Cott EM, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol.* 2019 Jun;94(6):697-709. doi: 10.1002/ajh.25475. Epub 2019 Apr 16. PMID: 30916798.
  29. Marcos-Jubilar M, García Erce JA, Martínez-Calle N, Páramo JA, Martínez Virto A, Quintana-Díaz M. Safety and effectiveness of a prothrombin complex concentrate in approved and off-label indications. *Transfus Med.* 2019 Aug;29(4):268-274. doi: 10.1111/tme.12621. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31347218.
  30. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010 Jun;103(6):1116-27. doi: 10.1160/TH09-11-0758. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20352166.
  31. Dou H, Song A, Jia S, Zhang L. Heparinoids Danaparoid and Sulodexide as clinically used drugs. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:55-74. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.005. Epub 2019 Mar 21. PMID: 31030761.
  32. Burgess JK, Chong BH. The platelet proaggregating and potentiating effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and heparinoid in intensive care patients and healthy controls. *Eur J Haematol.* 1997 Apr;58(4):279-85. doi: 10.1111/j.1600-0609.1997.tb01667.x. PMID: 9186540.
  33. Hagiwara S, Iwasaka H, Hidaka S, Hishiyama S, Noguchi T. Danaparoid sodium inhibits systemic inflammation and prevents endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Crit Care.* 2008;12(2):R43. doi: 10.1186/cc6851. Epub 2008 Apr 2. PMID: 18380908; PMCID: PMC2447588.
  34. Juschten J, Tuinman PR, Juffermans NP, Dixon B, Levi M, Schultze MJ. Nebulized anticoagulants in lung injury in critically ill patients-an updated systematic review of preclinical and clinical studies. *Ann Transl Med.* 2017 Nov;5(22):444. doi: 10.21037/atm.2017.08.23. PMID: 29264361; PMCID: PMC5721225.
  35. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1548-1555. doi: 10.1111/jth.14872. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32329246; PMCID: PMC7264738.
  36. Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J Clin Invest.* 2006 Dec;116(12):3211-9. doi: 10.1172/JCI29499. PMID: 17143330; PMCID: PMC1679711.
  37. Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3450-61. doi: 10.1172/JCI38432. Epub 2009 Oct 5. PMID: 19809160; PMCID: PMC2769181.
  38. Wang L, Li H, Gu X, Wang Z, Liu S, Chen L. Effect of Antiplatelet Therapy on Acute Respiratory Distress Syndrome and Mortality in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 May 16;11(5):e0154754. doi: 10.1371/journal.pone.0154754. PMID: 27182704; PMCID: PMC4868259.
  39. Boyle AJ, Di Gangi S, Hamid Ul, Mottram LJ, McNamee L, White G, et al. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. *Crit Care.* 2015 Mar 23;19(1):109. doi: 10.1186/s13054-015-0846-4. PMID: 25887566; PMCID: PMC4371625.
  40. Chen W, Janz DR, Bastarache JA, May AK, O'Neal HR Jr, Bernard GR, et al. Prehospital aspirin use is associated with reduced risk of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients: a propensity-adjusted analysis. *Crit Care Med.* 2015 Apr;43(4):801-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000000789. PMID: 25559436; PMCID: PMC4359645.
  41. Panka BA, de Grooth HJ, Spoelstra-de Man AM, Looney MR, Tuinman PR. Prevention or Treatment of ARDS With Aspirin: A Review of Preclinical Models and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Shock.* 2017 Jan;47(1):13-21. doi: 10.1097/SHK.0000000000000745. PMID: 27984533; PMCID: PMC5175412.
  42. Kor DJ, Carter RE, Park PK, Festic E, Banner-Goodspeed VM, Hinds R, et al. Effect of Aspirin on Development of ARDS in At-Risk Patients Presenting to the Emergency Department: The LIPS-A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jun 14;315(22):2406-14. doi: 10.1001/jama.2016.6330. Erratum in: *JAMA.* 2016 Sep 13;316(10):1116. PMID: 27179988; PMCID: PMC5450939.
  43. Osborne TF, Veigulis ZP, Arreola DM, Mahajan SM, Rössli E, Curtin CM. Association of mortality and aspirin prescription for COVID-19 patients at the Veterans Health Administration. *PLoS One.* 2021 Feb 11;16(2):e0246825. doi: 10.1371/journal.pone.0246825. PMID: 33571280; PMCID: PMC7877611.
  44. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol.* 2021 Jan 21. doi: 10.1002/ajh.26102. Epub ahead of print. PMID: 33476420.
  45. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesth Analg.* 2020 Oct 21. doi: 10.1213/ANE.0000000000005292. Epub ahead of print. PMID: 33093359.
  46. Sahai A, Bhandari R, Kouponova M, Freedman J, Godwin M, McIntyre T, et al. SARS-CoV-2 Receptors are Expressed on Human Platelets and the Effect of Aspirin on Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *Res Sq [Preprint].* 2020 Dec 23;rs.3.rs-119031. doi: 10.21203/rs.3.rs-119031/v1. PMID: 33398263; PMCID: PMC7781327.
  47. Salah HM, Mehta JL. Meta-Analysis of the Effect of Aspirin on Mortality in COVID-19. *Am J Cardiol.* 2021 Mar 1;142:158-159. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.073. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33417877; PMCID: PMC7834714.
  48. Tonew E, Indulen MK, Dzeguze DR. Antiviral action of dipyridamole and its derivatives against influenza virus A. *Acta Virol.* 1982 May;26(3):125-9. PMID: 6127012.
  49. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020 Jul;10(7):1205-1215. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32318327; PMCID: PMC7169892.
  50. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Therapeutic effects of dipyridamole on COVID-19 patients with coagulation dysfunction. *Acta Pharmaceutica Sinica B, Volume 10, Issue 7, 2020, pages 1205-1215, ISSN 2211-3835, https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.04.008.*
  51. Gross AK, Dunn SP, Feola DJ, Martin CA, Charnigo R, Li Z, et al. Clopidogrel treatment and the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Feb;35(2):147-54. doi: 10.1007/s11239-012-0833-4. PMID: 23124575; PMCID: PMC3732820.
  52. Storey RF, James SK, Siegbahn A, Varenhorst C, Held C, Ycas J, et al. Lower mortality following pulmonary adverse events and sepsis with ticagrelor compared to clopidogrel in the PLATO study. *Platelets.* 2014;25(7):517-25. doi: 10.3109/09537104.2013.842965. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24127651; PMCID: PMC4220996.

53. Sexton TR, Zhang G, Macaulay TE, Callahan LA, Charnigo R, Vsevolozhskaya OA, et al. Ticagrelor Reduces Thrombo-inflammatory Markers in Patients With Pneumonia. *JACC Basic Transl Sci*. 2018 Aug 28;3(4):435-449. doi: 10.1016/j.jac-bts.2018.05.005. PMID: 30175268; PMCID: PMC6115703.
54. Aungraheeta R, Conibear A, Butler M, Kelly E, Nylander S, Mumford A, et al. Inverse agonism at the P2Y12 receptor and ENT1 transporter blockade contribute to platelet inhibition by ticagrelor. *Blood*. 2016 Dec 8;128(23):2717-2728. doi: 10.1182/blood-2016-03-707844. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27694321; PMCID: PMC5161012.
55. Lancellotti P, Musumeci L, Jacques N, Servais L, Goffin E, Piroette B, et al. Antibacterial Activity of Ticagrelor in Conventional Antiplatelet Dosages Against Antibiotic-Resistant Gram-Positive Bacteria. *JAMA Cardiol*. 2019 Jun 1;4(6):596-599. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1189. PMID: 31066863; PMCID: PMC6506905.
56. Watson RA, Johnson DM, Dharia RN, Merli GJ, Doherty JU. Anti-coagulant and anti-platelet therapy in the COVID-19 patient: a best practices quality initiative across a large health system. *Hosp Pract (1995)*. 2020 Oct;48(4):169-179. doi: 10.1080/21548331.2020.1772639. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32429774; PMCID: PMC7441801.
57. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. Epub 2019 Mar 17. PMID: 30883055.
58. Szerlip M, Anwaruddin S, Aronow HD, Cohen MG, Daniels MJ, Dehghani P, et al. Considerations for cardiac catheterization laboratory procedures during the COVID-19 pandemic perspectives from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM) Members and Graduates. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020 Sep 1;96(3):586-597. doi: 10.1002/ccd.28887. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32212409.
59. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao SV, Grines C, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J Am Coll Cardiol*. 2020 Sep 15;76(11):1375-1384. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.039. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330544; PMCID: PMC7173829.
60. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139-e228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017. Epub 2014 Sep 23. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):2713-4. Dosage error in article text. PMID: 25260718.
61. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24251359.
62. TC. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi- Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi 07.11.2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>
63. The Remap-cap, Activ-4a, and Attacc Investigators. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with covid-19 – preliminary report. *Medrxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252749>



# COVID-19 VE RASYONEL ANTİBİYOTİK KULLANIMI

## COVID-19 AND RATIONAL USE OF ANTIBIOTIC

Füsün Zeynep AKÇAM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

**Cite this article as:** Akçam FZ. COVID-19 and Rational Use of Antibiotic. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):47-49.

### Öz

COVID-19 enfeksiyonu seyrinde birlikte görülen bakteriyel enfeksiyonlar klinik durumu ağırlaştırmaktadır. Bakteriyel bir enfeksiyon varlığı tespit edildiğinde uygun antibakteriyel ajanlarla tedavi yoluna gidilmelidir. Bakteriyel enfeksiyon varlığı kanıtlanmaya çalışılmalıdır. Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Aksi takdirde tüm dünya için tehdit oluşturan bir bozuya ulaşan antimikrobiklere karşı direnç gelişiminin artmasına katkı sağlamış oluruz.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, koenfeksiyon, antibakteriyel, antibiyotik.

### Abstract

In the course of COVID-19 infection, bacterial infections aggravate the clinical situation. When a bacterial infection is detected, it should be treated with appropriate antibacterial agents. Bacterial infection should be evaluated and/or proven by appropriate laboratory investigation. Unnecessary use of antibiotics should be avoided. Otherwise, we will make contribution to the increase in resistance development, which has reached a threatening level for the whole world.

**Keywords:** COVID-19, coinfection, antibacterial, antibiotic.

### Giriş

Son yıllarda, antimikrobiyallere artan direnç gelişimi, insan ve hayvan sağlığı için gerçek bir tehdit olarak kabul edilmektedir (1). Antimikrobiyal direnci, nedenlerine ve sonuçlarına karşı mücadelede tüm insanlığın çıkarlarının ortak olduğu, dünyanın yüksek öncelikli bir sorunudur. Antimikrobiyal direncine karşı mücadelede uygulanan eylemler arasında; mikrobiyolojik sürveyans, akılcı ve kontrollü antibiyotik kullanımının teşvik edilmesi, hastanelerde antibakteriyel yönetim programlarının yapılandırılması, hızlı ve yeterli tedaviyi sağlamak için bulaşıcı hastalıkların tanısında kullanılacak araçların geliştirilmesi ve aşılama stratejilerinin radikal bir şekilde iyileştirilmesi bulunmaktadır (2). Mevcut COVID-19 salgını, dünya çapında tüm sağlık

hizmetleri altyapısını zorladığı gibi antimikrobiyal direnci ile mücadeleyi de olumsuz etkilemiştir.

COVID-19 salgını sırasında antibiyotiklerin doğru kullanımı, hem hastaların klinik durumlarını iyileştirmek hem de artan antibiyotik direncine bağlı olarak uzun vadeli yan etkileri azaltmak için kapsamlı bir stratejinin önemli bir parçası olmalıdır. COVID-19'daki bakteriyel koenfeksiyonlar hakkında bilgi edinmek, antibiyotikleri uygun şekilde kullanmak için çok önemlidir. Bu nedenle, bakteriyel koenfeksiyon insidansını ortaya koyabilmek gerekmektedir. Bu da ancak mikrobiyolojik örneklerin işlenmesiyle mümkün olabilir.

COVID-19 salgınının ilk aylarında yaygın olarak kullanılan azitromisin ilerleyen dönemlerde terkedilmiştir.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** fusunzeynepakcam@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 25.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 02.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** F.Z.A. 0000-0002-8691-035X

Kullanımına sadece klinik araştırmalar çerçevesinde izin verilmektedir. Yazının ilerleyen bölümlerinde, salgın başlangıcında yaygın olarak kullanılan azitromisinden, COVID-19 enfeksiyonu ile bakteriyel enfeksiyonların birlikteliğinden ve akılcı antibiyotik kullanımından bahsedilecektir.

### Azitromisin

Azitromisin çeşitli bakteriyel hastalıklarda kullanılan makrolid ailesine ait bir antibiyotiktir. İyi bilinen antibakteriyel aktivitesi yanısıra koronavirüs dâhil bazı virüslere karşı antiviral ve immünmodülatör etkinliği gösterilmiştir (3-6). Güncel araştırmalar da SARS-CoV-2'ye karşı viral siklusun farklı noktalarında etkili olacak şekilde in vitro antiviral aktivitesini ve immünomodülatör etkisini göstermiştir (7). Immünomodülasyonun, şiddetli COVID-19'da klinik sonuçları iyileştirdiği göz önüne alındığında, azitromisin sitokin üretimini azaltma, epitel bütünlüğünü koruma ve akciğer fibrozunu önleme yeteneği, COVID-19'un hiperinflamatuvar aşamasında olumlu rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ümit verici bir tedavi olarak düşünülmesine rağmen azitromisin, salgının ilk aylarında, sonradan fayda sağlamadığı açıkça gösterilen hidrosiklorokin ile birlikte uygulanmıştır. Olumsuz sonuçlar her ne kadar hidrosiklorokine bağlansa da azitromisin kullanımından da kaçınılmıştır. Azitromisin, COVID-19 enfeksiyonunda gerçek yerini bulabilmesi için yürütülmekte olan çalışmaların sonuçlarının görülmesi gerekmektedir.

### COVID-19 ve Bakteriyel Enfeksiyonlar

Önceki influenza pandemileri ile karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonu ile eş zamanlı diğer viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının fazla olmadığı gösterilmiştir (8).

Son yüzyılın tüm influenza pandemilerinde ölümlerin önde gelen nedeninin *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* dâhil olmak üzere ikincil veya eşzamanlı bakteriyel koenfeksiyonlar olduğu artık yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (9). Viral enfeksiyonun üzerine eklenen bakteriyel koenfeksiyonlar her zaman klinik durumu ağırlaştırmakta olup farklı mikroorganizmalar ile SARS-CoV-2 arasındaki ortak enfeksiyonlar da COVID-19 pandemisinde ciddi bir sorun olarak kayda geçmiştir. Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalar, ciddi şekilde etkilenmemiş olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bakteriyel, fungal ve diğer viral koenfeksiyon oranlarına sahiptir (10). Retrospektif tek merkezli bir çalışmada Chen ve arkadaşları, Wuhan'daki COVID-19 pnömonisi olan 99 vakada, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin koenfeksiyona en sık neden olan bak-

teriler arasında olduğunu bildirmişlerdir (11). Ancak sorumlu bakteriyel etkenlerin dağılımı ve sıklığının ülkelere, hastanelere hatta hastane içerisindeki ünitelere göre farklılıklar gösterebildiği bilinmektedir. Bununla birlikte COVID-19 hastalarında, SARS-CoV-2 virüsü ile birlikte enfeksiyona yol açan bakteri türleri şu ana kadar tam olarak araştırılmamış ve rapor edilmemiştir. Yani mevcut verilerle, sıklıkla SARS-CoV-2 ile birlikte enfeksiyon oluşturduğu kabul edilen bir bakteriyel etkenin varlığı söz konusu değildir. İnvaziv yaşamsal desteklere ihtiyaç duyulan daha ağır hastalarda ise *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterococcus* spp. gibi yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan bakterilerin çoklu ilaca dirençli kökenleriyle ikincil enfeksiyonların gelişebileceği de ön görülebilir. Bu nedenle, koronavirüs hastalarının klinik semptomlarına dayalı ampirik tedavinin, yerel mikrobiyolojik sürveyans sonuçlarına dayalı olarak planlanması, antibiyotiklerin yanlış uygulanmasının önüne geçebilecektir. Bu bağlamda pandemi döneminde de olursa, antibiyotik duyarlılık paternlerine göre yerel kullanım kılavuzlarının oluşturulması önerilmektedir (12).

COVID-19 enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda beraberinde bakteriyel bir enfeksiyon hastalığı bulunmadığı takdirde antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır. Bakteriyel enfeksiyon varlığından şüphelendirecek inflamatuvar belirteçlerdeki artışın, salt COVID-19 enfeksiyonunda da görülebiliyor olması antibiyotik kullanımını kararlarını zorlaştırmaktadır. COVID-19 hastalarındaki inflamatuvar biyobelirteçlere bakıldığında, serum C reaktif protein (CRP)'nin genellikle başvuru sırasında yüksek, prokalsitonin (PCT)'in ise genellikle düşük olduğu görülmektedir. PCT değerindeki artış şiddetli COVID-19 hastalığını ve/veya ikincil bakteriyel enfeksiyonları işaret edebilmektedir. Dolayısıyla PCT ve CRP'nin bu hastalarda sekonder enfeksiyonların ortaya çıkmasını ne ölçüde öngördüğü de açık değildir (13, 14). Bu biyobelirteçlerin birlikte değerlendirildiği skorlama sistemleri üzerinde durulmaktadır (15). Hastaların takibinde, bu biyobelirteçlerin seri ölçümleri ile hastaların klinik durumlarının düzenli takibi yoluyla antibiyotik gerekliliğine karar verilmesi uygundur.

### Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik direnci tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Antibiyotik dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar, hastalığın ve ölüm oranlarının artması ve hastanede geçirilen sürenin uzaması ile sonuçlanmakta ayrıca tedavi maliyetlerinde de artışa neden olmaktadır. Antibiyotik kullanımı, insanlardaki normal bakteriyel floranın değişmesine bu da çoğu kez antibiyotik dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Doğru endikasyonda, doğru antibiyotiğin seçilerek, doğru uygulama yolu ile doğru doz ve sürede uygulanması olarak özetlenebilecek akılcı antibiyotik kullanımı ile hastalarımıza sağ kalım, komplikasyonların ve kronikleşmenin önlenmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından katkılar sağlarız. Aksi takdirde tüm dünya için tehdit boyutuna ulaşan antimikrobiklere karşı direnç gelişiminin artmasına olumsuz katkı sağlamış oluruz.

Antibiyotik reçete edilmeden önce; “Antibiyotik kullanmak gerekli mi?” ve “Antibiyotik kullanımı öncesi uygun laboratuvar tetkikleri yapıp mikrobiyolojik inceleme için uygun klinik örnekler alındı mı?” sorularına yanıt alınması gerekliliği kabul edilmiş bir yaklaşımdır (16). İlk soruya verilecek olan “evet” cevabı da kişisel anksiyetemizden bağımsız olmalıdır.

Antimikrobiklerin gelecekteki etkinliklerini korumak için makul kullanımının teşvik edilmesi ve izlenmesine yönelik organizasyonel veya tüm sağlık sistemi çapında bir yaklaşım benimsenmelidir.

## Sonuç

Sonuç olarak, antibiyotik tedavisine başlanmadan önce bize ışık tutacak kültür taramaları mutlaka hızla yapılmalıdır. İşlemler sırasında da kurallara uymaya dikkat edilerek, kontaminasyon ihtimalini en aza indirmek amaçlanmalıdır. COVID-19 hastalarının koenfeksiyon varlığının, sağlık personelinin güvenliğini tehlikeye atmama öncülüğünde, uygun mikrobiyolojik örnekler sağlanarak, araştırılması gerekmektedir. COVID-19 pandemisinin ortaya çıkardığı, sağlık hizmeti sunumundaki zorluklara rağmen, tanısız ve antimikrobiyal yönetim ilkeleri klinik uygulamamızda bir kriter olarak yer almalıdır. Antimikrobiyal direnç, COVID-19'dan sonra muhtemelen kötüleşecek olan önemli bir halk sağlığı tehditidir. Gereksiz antibakteriyel kullanımın hastalara ve topluma yönelik potansiyel zararları göz önüne alındığında, COVID-19'u hastalara akılcı antibakteriyel reçete edilmesine yardımcı olacak stratejilerin geliştirilmesi zorunludur.

## Kaynaklar

1. <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html> Erişim: 22.03.2021
2. World Health Organization (WHO) Resolution WHA67.25. Antimicrobial resistance. Sixty seventh World Health Assembly 2014. <http://apps.who.int/ebwha/pdffiles/WHA67/A67R25en.pdf?ua=1&ua=1>
3. Nujić K, Banjanac M, Munić V, Polančec D, Eraković Haber V. Impairment of lysosomal functions by azithromycin and chloroquine contributes to antiinflammatory phenotype. *Cell Immunol.* 2012; 279(1): 78–86
4. Min JY, Yong JJ. Macrolid therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 649570. doi:

- 10.1155/2012/649570. Epub 2012 Jun 6
5. Lee N, Wong CK, Chan MCW, Yeung ESL, Tam WWS, Tsang OTY et. al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: A randomized controlled trial. *Antiviral Res* 2017 Aug;144:48-56. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.05.008. Epub 2017 May 20
6. Kakeya H, Seki M, Izumikawa K, Kosai K, Morinaga Y, Kurihara S et.al. Efficacy of combination therapy with oseltamivir phosphate and azithromycin for influenza: a multicenter, open-label, randomized study. *PLoS One.* 2014 Mar 14;9(3):e91293. doi: 10.1371/journal.pone.0091293. eCollection 2014
7. Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio CuscóM, FerrándezO, HorcajadaJP et.al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.*2021Feb;19(2):147-163. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024. Epub 2020 Oct 6
8. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han et.al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 15-21 February; 395(10223): 507–513
9. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH et.al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016 Sep;10(5):394-403. doi: 10.1111/irv.12398
10. Chen XI, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y et.al. The microbial coinfection in COVID-19. *Applied Microbiology and Biotechnology* <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10814-6>
11. 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
12. Ardal C, Balasegaram M, Laxminarayan R, McAdams D, Outtersson K, Rex JH et.al. Antibiotic development - economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18(5):267– 274. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0293-3>
13. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1063-1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et.al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–9 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
15. Tsui TL, Huang YT, Kan WC, Huang MS, Lai MY, Chang Ueng K et. al. A novel procalcitonin based score for detecting sepsis among critically ill patients. *PLOS ONE* 2021; 16(1): e0245748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245748>
16. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use NICE guideline Published: 18 August 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>



# COVID-19 HASTALARINDA AKUT SOLUNUM SIKINTISI SENDROMU YÖNETİMİ

## ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME MANAGEMENT IN COVID-19 PATIENTS

Pınar KARABACAK<sup>1</sup>, Pakize KIRDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

**Cite this article as:** Karabacak P, Kırdemir P. Acute Respiratory Distress Syndrome Management in Covid-19 Patients. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):51-56.

### Öz

Covid 19, koronavirüsün, şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. İlk vaka 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tespit edildi. Hastalık o zamandan beri dünya çapında yayılarak bir pandemiye yol açtı. Çoğu insan hafif ila orta şiddette semptomlara sahip olsa da, hastaların % 5'i kritik semptomlara (ARDS, şok, çoklu organ yetmezliği) sahiptir. Kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi mevcut sağlık koşullarına sahip kişiler ve bağışıklık sistemi zayıflamış kişiler, daha ciddi komplikasyonlar için daha yüksek risk altındadır. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akciğerlerde hızlı başlayan yaygın inflamasyon ile karakterize bir solunum yetmezliği türüdür. Koronavirüsün neden olduğu hastalık olan COVID-19, pnömoni gibi akciğer komplikasyonlarına ve şiddetli vakalarda akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) neden olabilir. Bu duruma COVID-19 ile ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromu (CARDS) denir. CARDS' a özgü mekanizmalar ve komorbiditeler mevcuttur ve bazı yönleri ile atipik bir ARDS olduğu düşünülebilir. Önemli olarak, CARDS için spesifik kanıta dayalı tıbbi müdahaleler şu anda mevcut değildir ve tedavi çabaları çoğunlukla destekleyici YBÜ bakımı ile sınırlıdır. CARDS yönetimi, önemli klinik ikilemler ortaya çıkarılmaktadır. Şu anda hastalığa özgü tedavi yaklaşımının bulunmadığı spesifik CARDS durumunda, önleyici tedbirlerin özel bir önemi olduğu görülmektedir. Bu

derlemede, altta yatan pulmoner patofizyolojiyi ve CARDS'ın klinik yönetimini tartışacağız.

**Anahtar Kelimeler:** ARDS, Covid 19, Covid 19 ilişkili akut solunum sıkıntısı sendromu.

### Abstract

COVID-19 is a contagious disease caused by severe acute respiratory distress syndrome coronavirus. The first case was identified in Wuhan, China, in 2019. The disease has since spread worldwide, leading to an ongoing pandemic. Most people develop mild to moderate symptoms, only 5% of patients suffer critical symptoms (ARDS, shock, multiorgan dysfunction). People with existing health conditions like heart disease, hypertension, diabetes, and chronic obstructive pulmonary disorder, and people with a compromised immune system are at higher risk for more severe complications. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a type of respiratory failure characterized by rapid onset of widespread inflammation in the lungs. COVID-19, the disease caused by the coronavirus, can cause lung complications such as pneumonia and, in the most severe cases, acute respiratory distress syndrome (ARDS). This state is called COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS). CARDS-specific mechanisms and comorbidities can be noted and some aspects of CARDS can be considered ARDS atypical.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drpinara@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 22.03.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 30.03.2021

ORCID IDs of the authors: P.K. 0000-0002-6210-5962; P.K. 0000-0001-7784-1818



Importantly, specific evidence-based medical interventions for CARDS are currently unavailable, limiting treatment efforts to mostly supportive ICU care. The management of CARDS poses significant clinical dilemmas. In the specific setting of CARDS, with currently no disease-specific treatment approach available, preventive measures appear to be of a particular

importance. In this review, we will discuss the underlying pulmonary pathophysiology and the clinical management of CARDS.

**Keywords:** ARDS, Covid 19, COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome,

## Giriş

Covid 19 ilk olarak Çin'in Wuhan eyaletinde aralık ayında ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan ciddi bir korona virüs hastalığıdır. Tüm dünyanın tanımaya çalıştığı bu yeni hastalık semptomsuz olabileceği gibi, ölüme kadar gidebilen ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. ARDS bu komplikasyonlardan biridir ve mortalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır(1).

ARDS ilk olarak 1967 yılında Asbaugh ve arkadaşları tarafından tanımlanmış, kapiller permeabilite artışına bağlı gelişen, hızlı ilerleyen hipoksi ve pulmoner ödemle karakterize ani gelişen bir solunum yetmezliğidir. Patogenezinde direkt veya indirekt hasar sonucu meydana gelen, sitokinlerin, kompleman sistemi, pıhtılaşma sisteminin ve vazoaaktif mediatörlerin olaya dahil olması sonucu gelişen bir dizi inflamatuvar olay bulunmaktadır. Bunun sonucu olarak yaygın alveoler ve alveolokapiller membran hasarı oluşmakta ve bozulmuş membrandan proteinden zengin sıvı alveole dolarak alveoler ödem tablosuna neden olmaktadır. Sonuç olarak hastalarda ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu, azalmış komplians ve hipoksi gelişmektedir (2-4).

ARDS, COVID 19 hastalarında korkutan bir komplikasyondur (5). ARDS den farklı olarak esas mekanizma ACE 2 reseptörü nedeniyle ACE 2 reseptörü, SARS CoV s proteini ile bağlanan anahtar reseptör-

dür. ARDS'nin ilerlemesinde ACE2 önemli bir rol oynar. Hücre yüzeyine bağlanan SARS-CoV-2, ACE2 ekspresyonunu baskılar. Azalmış ACE2 düzeyi sonucunda angiotensin 2'nin angiotensin 1-7'ye dönüşümü azalır. Karşılanmamış bir Anjiotensin 2 baskınlığı oluşur. Artmış anjiotensin 2 nin pulmoner vazokonstriksiyon, artmış vasküler geçirgenlik, hipoksik koşullarda pulmoner ödem, akciğerde inflamatuvar sitokin salınımı, artmış apoptozis gibi istenmeyen etkileri mevcuttur. Bu durum ARDS gelişiminde etkilidir(6,7).

Covid ilişkili ARDS (CARDS) patogenezinde ilk olarak monositlerden proinflamatuvar sitokinler salınır ve pnömosit apoptozisi indüklenir. Monositlerden diğer sitokinler salınır ve kapiller permeabilite artışı ve nötrofil göçü başlar. Nötrofiller tarafından alveolokapiller membran harabiyeti oluşur. Sonuç olarak proteinden zengin interstisyel ve alveoler ödem meydana gelir (8). Patofizyolojik olarak, bu durumu bizim bildiğimiz tipik ARDS' ye benzemektedir. Ancak bakıldığında tipik ARDS ve CARDS arasında bir takım farklılıklar var gibi görünmektedir. Berlin kriterleri (Tablo 1) ile tanımlanan tipik ARDS tanı kriterlerinde ARDS başlangıç zamanı, 'ilk bir hafta içinde ortaya çıkan yeni veya kötüleşen solunum sıkıntısı' olarak tanımlanmaktadır (9). Oysaki yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında ARDS başlangıç zamanının daha geç olduğu gösterilmiştir. Çinde 191 hasta üzerinde yapılan bir retrospektif çalışmada ortalama ARDS başlangıç zamanı yaklaşık olarak 12. Gün olarak belirtilmiştir (10).

**Tablo 1** ARDS Berlin Kriterleri

<b>Zamanlama</b>	1 Hafta içinde ortaya çıkan ya da kötüleşen solunum sıkıntısı
<b>Akciğer Görüntüleme</b>	Bilateral opasitelerin varlığı (Nodül, efüzyon, ateletazi ile açıklanmayan)
<b>Ödem Kaynağı</b>	EKO gibi objektif ölçümlerle solunum sıkıntısının kalp yetmezliği veya hipervolemiye bağlı olmadığını gösterilmesi
<b>Oksijenizasyon</b>	Hafif $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5\text{cm H}_2\text{O}$ veya $\text{CPAP} \geq 5\text{cm H}_2\text{O}$ Orta $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5\text{cm H}_2\text{O}$ Ağır $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5\text{cm H}_2\text{O}$

CARD da hipoksi nedeni genellikle pulmoner mikro/makro trombüsler, bozulmuş pulmoner perfüzyon, ARDS benzeri pulmoner ödem olabilir.

ARDS benzeri pulmoner ödemle karakterize ARDS; yüksek elastans, düşük komplians, artmış sağ-sol şant ile karakterize bizim bildiğimiz ARDS formudur. Fakat covid 19 hastalarında görülen ARDS ile ilgili yapılan çalışmalar bu formun bu hastaların çok az bir kısmında görüldüğünü göstermektedir (11,12). Bu çalışmalarda bu tip ARDS H tipi(High elastance-Yüksek elastans) ARDS olarak adlandırılmıştır.

Covid 19 hastalarında bozulmuş pulmoner perfüzyonun neden olduğu hipoksehide hastalarda beklenen aksine normal veya normale yakın kompliansın olduğu, daha düşük elastansın karşımıza çıktığı ARDS ise L Tipi (Low elastans- Düşük elastans) ARDS olarak tanımlanmaktadır. H Tipi ve L Tipi ARDS aralarındaki bu temel farklar tedavide bir takım farklılıklar ile karşımıza çıkmaktadır (13,14). Her ne kadar iki farklı ARDS tipi varmış gibi görünsede bazı makalelerde bu iki farklı formunun tedaviyi etkilemeyeceği belirtilmektedir. Klinisyen için ARDS tipinin tedaviyi etkilemediği ve kullanılan tidal volümlerin birbirine üstünlüğü olmadığını belirtmektedir. Burada önemli olan, tipten bağımsız olarak hastayı entübe edip etmemeye karar vermektir (15). Hastaların çoğunun, erken dönemde L tipi ile başvurduğunu ve potansiyel olarak COVID-19 pnömonisinin kötüleşmesinin ve hastanın kendi kendine neden olduğu akciğer hasarının sinerjik etkilerinden dolayı bazılarının tip H'ye geçiş yaptığını düşünülmektedir (12,16).

COVID-19 ARDS, diğer nedenlerden kaynaklanan ARDS'den daha kötü sonuçlara sahip gibi görünmektedir. Tipik ARDS yoğun bakım mortalitesi % 35 ve hastane mortalitesi % 40' dir. COVID-19 ARDS için, yoğun bakıma kabul edilen hastalarda mortalite % 26 ile % 61.5 arasında değişirken, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ölüm oranı % 65.7 ile % 94 arasında değişebilmektedir (17).

Kötü sonuçlar için risk faktörleri arasında; ileri yaş, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus gibi komorbiditelerin varlığı, düşük lenfosit sayıları ve yüksek D-dimer seviyeleri sayılabilir (18).

### Tedavi

CARDS mortalitesi oldukça yüksek bir klinik durumdur. Tedavinin erken başlanması önemlidir. Literatürde mortaliteyi azalttığı düşünülen tedavilerden bahsedilmektedir(19-23). Bu tedavileri farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak sınıflandırabiliriz.

### Farmakolojik Tedavi

- Kortikosteroidler
- Antikoagülan Tedavi
- Solunum Vazodilatörleri (Nitrik oksit, Prostosiklin)
- Nöromusküler Blokerler
- Antibiyotik ve antiviral tedaviler,
- Diğer Farmakolojik Tedaviler (Eksojen Sürfaktan Tedavisi, Mezenkimal Kök Hücre, Kolşisin, İL-6 antagonist (Tosilizumab®), IL-1 antagonisti (Anakinra®), İmmünonutrisyon, C vit, Dvit, Omega 3 Yağ Asitleri, Statinler)

### Non Farmakolojik Tedavi

1. Oksijen
2. Yüksek Akış Nazal Oksijen
3. Noninvaziv Mekanik Ventilasyon
4. İnvaziv Mekanik Ventilasyon
5. Pron Pozisyon
6. Sıvı Yönetimi
7. Renal Replasman Tedavisi
8. ECMO

**Kortikosteroidler;** Covid 19 ilişkili olmayan ARDS hastalarında erken ve orta-ağır ARDS hastalarında yani PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> <200 olan ve ilk 14 gün içinde kullanılması önerilmektedir(24). Özellikle metilprednizolon, akciğer dokusuna daha fazla nüfuz etmesi ve akciğer dokusunda daha uzun kalma süresi olması nedeniyle önerilmektedir(25). Pandeminin ilk zamanlarında sistemik kortikosteroidlerin COVID-19 veya COVID-19 ile ilişkili ARDS hastalarına rutin olarak uygulanması önerilmiş fakat son güncellenen kılavuzlarda şiddetli Covid 19 hastalarında kullanımı güçlü öneri olarak önerilmektedir(26). Recovery çalışmasının sonucu olarak 6 mg deksametazon uygulanan invaziv mekanik ventilasyon alan hastalarda, solunum desteği almayanlara göre 28 günlük mortalitenin daha az olduğu gösterilmiştir(27). Bunun sonucu olarak güncellenen sepsis kılavuzları ve dünya sağlık örgütü tarafından şiddetli hastalarda deksametazon 6 mg veya eşdeğeri bir steroid kullanılması önerilmektedir(26). Mortalite ve morbiditeyi azaltan bir ajan olarak belirtildese viral klirensin artması, artmış enfeksiyon oranı veya kortikosteroide bağlı diğer yan etkiler olabilir(27-29).

**Antikoagülan Tedavi;** CARDS patofizyolojisinde yer alan; bozulmuş endotel hücre membranları, ciddi endotelial hasar, mikroanjyopati ile yaygın tromboz ve alveoler kapillerlerin tıkanması ciddi klinik sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle kullanılan antikoagülan tedaviler ventilasyon perfüzyon dengesizliğini azaltıyor gibi görünmektedir. Anormal pıhtılaşma parametreleri (uzamış protrombin zamanı ve artmış D-dimer) kötü prognoz ile ilişkilidir(30). Heparin ve düşük mo-

leküler ağırlıklı heparin (LMWH) gibi antikoagülanlar, pulmoner mikrotrombüsü azaltarak oksijenlenmeyi artırırlar. Sonuç olarak, antikoagülan kullanımı tüm hastalarda mortaliteyi azaltmıştır. DMAH, pulmoner tutulumu olan COVID-19 hastalarının ayakta tedavisi için de önerilmektedir(31,32).

**İnhale Nitrik Oksit (iNO);** Çalışmalarda, iNO'nun oksijenasyonda geçici bir iyileşme sağladığı ve ciddi solunum yetmezliği oranını azalttığı ancak mortaliteyi veya yoğun bakım veya hastanede kalış süresini azaltmadığı gösterilmiştir(33).

**Pron Pozisyonlama;** Pron pozisyonlama ile, kan akımı sağlıklı akciğer dokusuna dağılır ve ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu azalır ve altta kalan akciğer alanlarının açılması (recruitment) sağlanır. Mekanik olarak akciğer dokusu üzerine anterior mediasten ve abdominal bası azalır. Sekresyonların atılımı kolaylaşır ve pnömoni riski azalır(34,35). Tipik ARDS hastalarında özellikle  $PaO_2/FiO_2 < 100$  olan ağır ARDS hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiş bir tedavidir(36). CARDS hastalarında erken ve uyanık prone pozisyonun hipoksemiye düzelttiği, oksijen tedavisi, yüksek akımlı oksijen tedavisi, non-invaziv mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon ihtiyacını azaltabileceği gösterilmiştir. Entübe hastalarda yine hipoksemiye düzeltir. Ventilatörle ilişkili komplikasyonları ve mortaliteyi azaltabilir. Orta ve şiddetli ARDS olan mekanik ventile hastaların 12-16 saat prone pozisyonda kalması önerilmektedir(37,38). Kontrendikasyonları aşağıda listelenmiştir.

- Acil entübasyon ihtiyacı
- Solunum Sayısı  $> 40/dk$
- Solunum kasları kullanımı
- $SPO_2/FiO_2 < 140$
- Kalp atım hızı  $> 100$  atım/dk
- Sistolik kan basıncı  $< 100$  mm Hg
- Uyumsuz hasta
- Spinal veya toraks deformite

**Oksijen Tedavisi;** CARDS hastalarında oksijen en önemli tedavidir.  $SpO_2 \leq 90$  ve  $PaO_2 \leq 60$  mmHg olduğunda oksijen tedavisi başlanmalıdır. Amaç oksijenlenmeyi sağlayan en düşük  $FiO_2$  değeri ile hastayı tedavi etmektir. Hastalara oksijen tedavisi nazal kanüller, basit yüz maskeleri, venturi maskeler veya rezervuarlı yüz maskeleri kullanılarak uygulanabilir. Bu maskeler hastanın oksijen gereksinimine göre tercih edilmelidir. Hastalara bu yolla oksijen verilirken aerosol oluşumuna dikkat edilmeli ve mümkünse maske üzerine cerrahi maske takılmalıdır. Tüm bunlara rağmen oksijen ihtiyacı artan hastalarda yüksek akış nazal kanül ile oksijen uygulanabilir. Daha hipoksemik

hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon veya mekanik ventilasyon diğer tedavilerdir.

**Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisi;** Kullanıcı tarafından ayarlanabilen bir akış değeri ile hastaya 60 L/dk düzeyine kadar akım verebilen, oksijeni nemlendirip ısıtarak solunum işini kolaylaştıran cihazlardır. Kullanımı kolaydır ve hastanın solunum iş yükünü azaltır, akciğer kompliansını artırarak, ölü boşluğu azaltır ve sonuçta oksijenlenmeyi artırır. Hafif orta hipoksemide önerilmektedir(39). Aerosolizasyon riski mevcut olması nedeniyle negatif basınçlı odada uygulanması önerilmektedir. Pron pozisyonla birlikte başarı şansı yüksektir. İnvaziv ne noninvaziv mv ye göre yüksek sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir(40). Yüksek akış nazal kanülden oksijen tedavisi gerekliliğini önceden öngörmesi amacıyla ROX indexi kullanılması önerilmiştir. ROX İndeksi=  $(SpO_2 / FiO_2) / SS$  (solunum sayısı) olarak yapılan hesaplamada yüksek akımlı oksijen tedavisi başladıktan 12 saat sonra hesaplanan ROX indeksinin  $\geq 4.88$  olmasının tedavi başarısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kullanımı kolay, noninvaziv, ucuz ve duyarlılığı yüksek bir index olsada en önemli şey hastanın kliniğini değerlendirmektir(41,42).

**Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi;** Non invaziv mekanik ventilasyon hastaya tam yüz maskesi, yarım yüz maskesi veya helmet maske yardımıyla uygulanan bir tedavidir. Kapanmış alveolleri açmakta oldukça etkindir. CPAP BİPAP tan daha etkindir. Özellikle KOAH gibi komorbiditesi olanlarda daha etkin gibi görünmektedir. Aerosilizasyon riski çok yüksek bir uygulamadır. Bu nedenle negatif basınçlı odada ve tam koruyucu ekipman ile uygulanması önemlidir. Helmet maskeler ile aerosilizasyon riski daha azdır. Hepa filtre veya ısı nem değiştirici filtrelerle birlikte kullanılabilir. İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltabilir(43,44).

**İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi;** Yüksek akımlı oksijen veya noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisine rağmen oksijen ihtiyacı artan hastalara invaziv mekanik ventilasyon tedavisi geciktirilmeden uygulanmalıdır. Endotrakeal entübasyon endikasyonları aşağıda belirtilmiştir.

- Bilinç Değişikliği
- Şiddetli Dekompanse Asidoz ( $Ph < 7,2-7,25$ )
- Şiddetli Hipoksemi ( $PO_2 < 50$  mmHg , Sat  $O_2 < 90$ )
- Dakikada 25-30'un Üzerinde Solunum Hızı
- Yardımcı Solunum Kaslarının Kullanımı,
- Terleme, Dispne, Taşikardi,
- Artmış Kan Laktat Seviyeleri
- ECMO ihtiyacı olan hastalar entübe edilmelidir.

Entübasyon invaziv ve riskli bir işlemdir ve invaziv bir prosedürden önce noninvaziv mekanik ventilasyon veya yüksek akımlı oksijen tedavisi öncelikle denenmelidir. Entübasyon kararı verirken P-sili yani artmış solunum işi ile hastanın akciğerlerine hasar oluşturması engellenmeli ve entübasyon ihtiyacı olan hastada entübasyon geciktirilmemelidir. Aynı zamanda ventilatör tedavisi ile hastada ventilatör ilişkili akciğer hasarı yani VILI oluşabileceği unutulmamalı ve mekanik ventilasyon tedavisi hastanın mekaniklerine göre düzenlenmelidir(45,46).

Mekanik ventilasyon tedavisi ARDS tipine göre farklılık göstermektedir. L tipi ARDS hastaları nispeten H tipi hastalara göre daha korunmuş ve iyi kompliansa sahip oldukları için bu hastalar yüksek PEEP ten fayda görmeyebilirler. Tipik ARDS aksine PEEP 8-10 cmH<sub>2</sub>O üzerine çıkarmamak akciğerleri korumak için daha uygun gibi görünmektedir. Bu hasta grubunda entübe hastalarda hiperkarbi mevcut ise yüksek kompliyans nedeniyle daha yüksek hacimlerle ventilasyon (8-9 ml/kg) uygun olabilir. Yüksek oksijen kullanımı, yüksek akımlı oksijen tedavisi veya noninvaziv mekanik ventilasyon bu hasta grubunda başarı ile kullanılabilir. H tipi ARDS de ise düşük kompliansın görüldüğü tipik ARDS tedavisine benzer bir yaklaşım uygulanmaktadır. Hastalar genellikle entübedir ve ciddi hipoksi mevcuttur. Akciğer hasarını azaltmak ve oksijenlenmeyi sağlamak için genellikle yüksek PEEP (>10 cm cmH<sub>2</sub>O) ve düşük tidal volüm (6 ml/kg) kullanılması gerekir. Oksijenlenme bu hasta grubunda pron pozisyonundan fayda görür. Ağır ARDS formunda ECMO gerekli olabilir(12,47-49).

### ARDS Uzun Dönem Etkileri

Hastalar ARDS den iyi olsa bile maalesef uzun dönem etkileri hala devam etmektedir. ARDS etkisi sonraki yıllar boyunca hayatta kalanları etkilemektedir. ARDS iyileşmesi sonrası bu hastalar ciddi solunum problemleri yaşarlar. Bu hastalarda şiddetli ve uzun süreli olabilen kalıcı bir bilişsel işlev bozukluğu formu geliştirir. Bu bilişsel bozukluk için en güçlü risk faktörü, kritik hastalık sırasında deliryum gelişimi ve süresidir. Bilişsel bozukluğa ek olarak, ARDS hastaları anksiyete, depresyon ve travmatik stres bozukluğu olmak üzere önemli psikolojik hastalıklarla karşılaşabilirler(50,51). Bir diğer ciddi komplikasyon kritik hastalık miyopatisi ve polinöropatisidir ve bu durumlar, bu hasta grubunda uzun vadeli mortalite ile ilişkili olan kas kaybına ve güçsüzlüğe yol açar. Hastalık sonrası bu hastalar, sağlık bakım kaynaklarının daha fazla kullanımı ve hastaneye yeniden yatışlar yaşarlar, bu da hastalıklarının ardından yaşam kalitelerinde önemli bir düşüşle sonuçlanır(52). Tüm bu komplikasyonlar bizim tanıdığımız ARDS nin komplikasyonlarıdır. Maalesef ki

CARDS sonrası uzun dönem sonuçlarının neler olabileceğini henüz bilmiyoruz.

### Sonuç

CARDS hala net bir tedavisi olmayan oldukça mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Tam olarak tanımadığımız bu hastalıkta, hala en etkin tedavi hastalığa yakalanmamak gibi görünmektedir.

### Kaynaklar

1. World Health Organization 2020. Coronavirus disease (COVID-19):
2. Diamond M, Peniston Feliciano HL, Sanghavi D, Mahapatra S. Acute Respiratory Distress Syndrome [Internet]. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
3. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella F 2nd, Park DR et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;15:164(10).
4. Huang X, Xiu H, Zhang S, Zhang G. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm* 2018;13:1264913.
5. Zhang X, Li S, Niu S. "ACE2 and COVID-19 and the resulting ARDS." *Postgrad Med J* 2020; 96: 403-7
6. 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; 8:420-2.
7. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res* 2020;52(5):257-63.
8. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med* 2021;176:106239.
9. Force A.D.T. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *J. Am. Med. Assoc* 2012;307(23):2526-33.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;28:1054-62.
11. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care*. 2020 May 6;24(1):198.
12. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med*. 2020
13. Goligher EC, Ranieri VM, Slutsky AS. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter?. *Intensive Care Med* 2021;47(1):83-85.
14. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust* 2020;213(2):54-56.
15. Tobin MJ. Pondering the atypicality of ARDS in COVID-19 is a distraction for the bedside doctor. *Intensive Care Med* 2021;47(3):361-2.
16. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 2020;8(8):816-21
17. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800.
18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhau X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020

19. Khilnani GC, Hadda V. Corticosteroids and ARDS: A review of treatment and prevention evidence. *Lung India*. 2011;28(2):114-119. doi:10.4103/0970-2113.80324
20. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS): A narrative review. *Respir Med*. 2020;171:106114. doi:10.1016/j.rmed.2020.106114
21. Guo, Wei-guang MD; Fang, Bin MD; Xian, Yan-shan MD; Yu, Zhi-hui MD; Zhou, Li-xin MD- Successful treatment of a critically ill patient with acute respiratory distress syndrome from COVID-19 using mechanical ventilation strategy with low levels of positive end-expiratory pressure, *Medicine*: December 4, 2020 - Volume 99 - Issue 49 - p e23160 doi: 10.1097/MD.00000000000023160
22. Tsatsakis A, Calina D, Falzone L, Petrakis L, Mitru R, Siokas V, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol* 2020;146:111769.
23. Kassirian S, Taneja R, Mehta S. Diagnosis and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in a Time of COVID-19. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(12):1053.
24. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* 2017;45(12):2078-88.
25. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* 2016;42(5):829-40.
26. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46(5):854-87.
27. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 25;384(8):693-704.
28. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(1):e13-e20.
29. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020; 6:192(27):E756-E767.
30. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;9;383(2):120-128.
31. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;7:76(1):122-124.
32. Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11(2), 414-22.
33. Parikh R, Wilson C, Weinberg J, Gavin D, Murphy J, Reardon CC. Inhaled nitric oxide treatment in spontaneously breathing COVID-19 patients. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620933510.
34. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 15:201(10):1294-7.
35. Tavernier E, McNicholas B, Pavlov I, Roca O, Perez Y, Laffey J, et al. Awake prone positioning of hypoxaemic patients with COVID-19: protocol for a randomised controlled open-label superiority meta-trial. *BMJ Open* 2020;10(11):e041520.
36. Koulouras V, Papatheanakis G, Papatheanasiou A, Nakos G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: A pathophysiology-based review. *World J Crit Care Med* 2016;5(2):121-136.
37. Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, Paladino L, Gaieski DF, Yaffee AQ, et al. The 2019-2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J Global Infect Dis* 2020; 12(2): 47-93.
38. Vollenberg R, Matern P, Nowacki T, Fuhrmann V, Padberg JS, Ochs K, et al. Prone Position in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: A Multicenter Study. *J Clin Med* 2021;10(5):1046.
39. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *Eclinical Medicine* 2020; 28: 100570.
40. Artigas RM, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Aruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Critical Care* 2021; 25(1): 1-10.
41. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2018
42. Patel M, Chowdhury J, Mills N, Marron R, Gangemi A, Dorey-Stein Z, et al. ROX Index Predicts Intubation in Patients with COVID-19 Pneumonia and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High Flow Nasal Therapy. medRxiv2020
43. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):67-77.
44. Lucchini A, Giani M, Isgrò S, Rona R, Foti G. The "helmet bundle" in COVID-19 patients undergoing non invasive ventilation. *Intensive & critical care nursing* 2020; 58:102859.
45. Jainn A, Doyle DJ. (2020). Stages or phenotypes? A critical look at COVID-19 pathophysiology. *Intensive care medicine* 2020; 46: 1494-5.
46. Möhlenkamp S, Thiele H. Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. *Herz* 2020;45(4):329-331.
47. Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(1):1-4.
48. Vries H, Endeman H, Hoeven J, Heunks L. Lung-protective mechanical ventilation in patients with COVID-19. *Neth. J. Crit. Care* 2020; 28: 120-4.
49. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted?. *The Lancet Resp Med* 2020; 8(8): 816-21.
50. Mart MF, Ware LB. The long-lasting effects of the acute respiratory distress syndrome. *Expert review of respiratory medicine* 2020; 14(6): 577-86.
51. Ruhl AP, Huang M, Colantuoni E, Karmarkar T, Dinglas VD, Hopkins RO et al. Healthcare utilization and costs in ARDS survivors: a 1-year longitudinal national US multicenter study. *Intens care med* 2017;43(7): 980-91.
52. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive care medicine* 2016; 42(5): 725-38.

# COVID-19 ENFEKSİYONUNDA ABDOMİNAL RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

## ABDOMINAL IMAGING IN COVID-19 PATIENTS

Hüseyin AYDIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı Isparta Türkiye

**Cite this article as:** Aydın H. Abdominal Imaging in COVID-19 Patients. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):57-60.

### Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu viral bir enfeksiyondur. Ancak yaygın mikrotromboemboliler ve immün kompleks vaskülit tarzında davranış göstermekte ve tüm sistemleri etkilemektedir. Genellikle ateş, halsizlik, yorgunluk, öksürük ve miyalji gibi akut solunum yolu enfeksiyon semptomları ya da bulantı kusma, karın ağrısı, iştahsızlık ve diare gibi gastrointestinal semptomlar ile prezente olur. Hastalık çok büyük oranda erişkilere görülmekle beraber multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlanan pediatrik formları da tanımlanmıştır. Klinik olarak akciğer tutulumunun ön planda olması nedeniyle, abdominal tutulumla ait radyolojik bulgular daha az bilinmektedir. Abdominal tutulum gösteren vakalarda klinik seyir daha ciddi olmakla beraber, etkin tedavi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bu nedenle COVID-19'da abdominal tutulumun radyolojik görünümünün bilinmesi, erken tanı ve doğru tedavi yaklaşımı açısından son derece önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, karın, gastrointestinal sistem, radyoloji.

### Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). However, it behaves like diffuse microthromboembolism and immune complex vasculitis and affects all systems. It usually presents with acute respiratory tract infection symptoms such as fever, weakness, fatigue, cough and myalgia, or gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain, anorexia and diarrhea. Although the disease is mostly seen in adults, pediatric forms defined as multisystemic inflammatory syndrome (MIS-C) have also been described. Radiological findings of abdominal involvement are less known due to the clinical predominance of lung involvement. Although the clinical course is more serious in cases with abdominal involvement, successful results are obtained with effective treatment. Therefore, knowing the radiological aspects of abdominal involvement in COVID-19 is extremely important in terms of early diagnosis and correct treatment approach.

**Keywords:** COVID-19, Abdomen, Gastrointestinal system, Radiology

### Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu viral bir enfeksiyondur. SARS-CoV-2, hücre duvarında bulunan anjiyotensin dönüştürücü

enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanarak hücre içine girmektedir (1). Bu reseptörler en yoğun olarak alveolar epitel hücreleri, ince ve kalın bağırsak enterositleri, safra yolları ve vasküler endotelde bulunur (2,3). Bu nedenle solunum sistemi yanında, gastrointestinal sistem (GİS), hepatobilier sistem ve vasküler

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** huseyinrad@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 24.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 30.03.2021

**ORCID IDs of the authors:** H.A. 0000-0003-4704-4759

yapıların tutulumu da sıklıkla eşlik etmektedir (1,2,4). COVID-19 enfeksiyonunda mikrovasküler inflamasyon (virüsün direkt vasküler endoteli etkilemesi ile) ve koagülopatiye bağlı tromboembolik olaylar sık görülür (3,5). Abdominopelvik belirtilerin de büyük kısmı, koagülasyon bozukluğu ve mikrovasküler tutulum ile ilişkilidir (3,6). Buna bağlı olarak özellikle bağırsak, böbrek, dalak ve hatta karaciğerde iskemi ve infarkta ait bulgular saptanır.

Karın ağrısı ve sepsis, COVID-19'da abdominal radyolojik görüntüleme için en yaygın endikasyondur (7). Abdominal görüntüleme genellikle hastaneye yatışı yapılan hastalara yapıldığı için, COVID-19'da abdominal tutulumun radyolojik görüntüleme bulgularının sıklığı net olarak bilinmemektedir (2). Bir çalışmada, Covid-19 tanısıyla hastane yatışı yapılan hastaların %34'ünde ultrason (US) yada bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapıldığı bildirilmiştir (2). Kalın ve ince bağırsak duvarlarında kalınlaşma, sıvı dolu distandü bağırsak ansları, solid organlarda (böbrek, dalak, karaciğer) ve luminal organlarda (bağırsak, safra kesesi, mesane) iskemi/infark ve assit en fazla saptanan bulgulardır (8). Bu derlemede, COVID-19'da en sık görülen abdominal organ tutulumlarının radyolojik bulguları özetlenmiştir.

### **Erişkinlerde COVID-19'a Bağlı Abdominal Tutulumun Radyolojik Bulguları**

COVID-19 olgularının yaklaşık %15'inde GİS semptomları görülmektedir. Yatarak tedavi gören hastaların ise %34'ünde GİS semptomları ve karaciğer fonksiyon bozukluğunu da içeren abdominal bulgular saptanmıştır (2,9). İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal, en sık görülen GİS semptomlarıdır (10). Sistemik koagülasyon bozukluğu COVID-19 hastalarında sıklıkla görülmektedir (11). Abdominal bulgular arasında genel olarak bağırsak duvarı patolojileri, mikrotromboembolilere bağlı solid organ disfonksiyonları, luminal organ duvarlarında inflamatuvar ve tromboembolik bulgular, assit, mezenterik inflamasyon ve mezenterik lenfadenopatiler (LAP) sayılabilir.

Genellikle yatan hastalarda karın ağrısı ve kolestaz etyolojisine yönelik olarak ilk istenen radyolojik tetkik US'dir. US ile, özellikle lenfoid dokunun yoğun olduğu ileal segmentlerde daha belirgin olan, bağırsak duvar kalınlaşması, lokal mezenterik inflamatuvar kalınlaşma, apandisit, multiple mezenterik LAP ve serbest yada loküle sıvı saptanabilir. Bunun dışında hepatosplenomegali, solid organlarda (infarktı temsil eden) periferik subkapsüler hipoekoik alanlar, akut böbrek yetmezliğini düşündüren renal parankimal eko artışı, periportal ekojenite artışı (ödem), akut kolesistit bulguları (safra kesesi hidropsu, duvar kalınlaşması,

yoğunlaşmış safra çamuru, perikolesistik sıvı ve intrahepatik safra yollarında hafif belirginleşmeler), gangrenöz kolesistit bulguları, bağırsak duvarında ve portal venlerde hava saptanabilir (12). Bağırsak duvarı patolojilerinden virusun direkt etkisi, mikrovasküler trombozlar ya da non-oklüziv mezenterik iskemi sorumlu olabilir (2). Bağırsak duvarında ve portal vende hava, genellikle yaygın mezenterik iskemisi olan genel durumu bozuk yoğun bakım hastalarında görülür. Fakat viral enterit ve pozitif basınçlı ventilasyon gibi farklı nedenlere bağlı da pnömatozis gelişebilir (2,13). Bağırsak duvarı ve portal vendeki havanın tespitinde, direkt röntgen grafisinin duyarlılığı US'ye göre düşüktür (14). Pnömatozis ve portal venöz hava en iyi BT ile değerlendirilir.

BT ile saptanabilen patolojik bulgular arasında bağırsak duvarlarında kalınlık artışı ve ödem, pnömatozis intestinalis, portal vende hava, mezenterik ödem, mezenterik LAP, vasküler oklüzyon ve assit sayılabilir. GİS semptomları nedeniyle BT tetkiki yapılan yoğun bakım hastalarının yaklaşık %30'unda, ince ve kalın bağırsak duvarlarında kalınlık artışı bildirmiştir (2). Ayrıca hepatosplenomegali, akut kolesistit/kolanjit bulguları, solid organlarda (dalak, böbrek, karaciğer) infarktı temsil eden (özellikle periferik subkapsüler alanlarda) kontrastlanma defektleri, daha nadir olarak pankreasta hafif/orta derecede ödematöz kalınlaşma, peripankreatik sıvı ve kirlenme saptanabilir (12). GİS bulgularından birisi de dilate bağırsak anslarının varlığıdır. BT incelemede bu hastalarda sıklıkla sıvı ile distandü kolorektal anslar görülür. Bu bulgu genelde ishal durumlarında görülür. Her ne kadar yoğun bakım ünitelerinde ishal çok görülsün de, COVID-19 hastalarında başlangıç semptomu olarak ishal görülebildiğinden, bu dilatasyonun COVID-19'un GİS tutulumuna işaret eden erken bir bulgu olabileceği akılda tutulmalıdır (10) (Şekil 1).

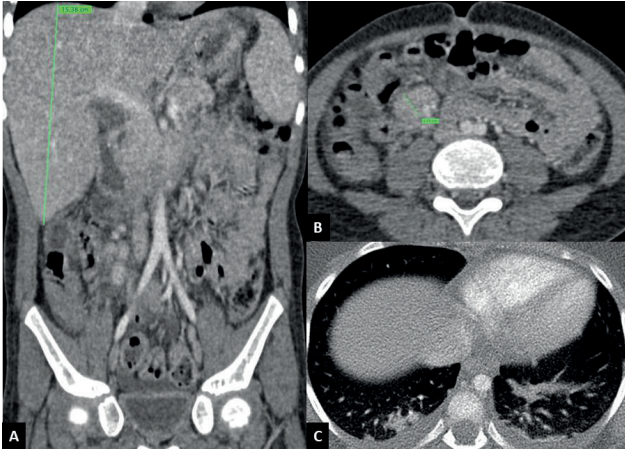
Karaciğer bozuklukları direkt viral hepatite bağlı olabileceği gibi, koagülasyon bozuklukları, kardiopulmoner bozukluklar ya da ilaç toksisitelerine bağlı da gelişebilir.

### **Çocuklarda COVID-19'da Abdominal Tutulumun Radyolojik Bulguları**

Çocuklarda, multisistem inflamatuvar sendrom olarak (MIS-C) adlandırılan, COVID-19 ilişkili yüksek ateş, GİS ve mukokutanöz semptom ve bulgular ile hızlıca kardiyjenik şok ve end-organ yetmezliklerine ilerleyen bir hastalık tablosu tanımlanmıştır (15,16). MIS-C'nin, virüse karşı immün aracılı gecikmiş konak yanıtına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (17). Esas olarak solunum semptomları ve pnömone ile ortaya çıkan tipik COVID-19'un aksine, COVID-19 ile ilişkili

MIS-C, ağırlıklı olarak kardiyovasküler sistemi içeren çoklu organ tutulumu ile kendini gösterir. En sık görülen kardiyotorasik bulgular kardiomegali, konjestif kalp yetmezliği ve kardiojenik pulmoner ödem ile plevral efüzyondur. Pnömoni nadiren gelişir.

MIS\_C'de en sık görülen abdominal semptomlar karın ağrısı, kusma ve ishaldir. Akut batın ayırıcı tanısı için genellikle US ve BT yapılır. Abdominal bulguları arasında en sık assit, hepatomegali, ekojenik böbrekler, safra kesesi ve mesanede duvar kalınlaşması ve ödem, bağırsak duvar ödemi ve dilate bağırsak ansları saptanır. Mezenterik lenfadenit ve akut apandisit eşlik edebilir.



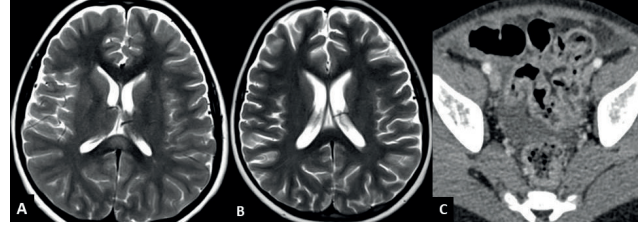
### Şekil 1

COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan hastanın abdominal BT tetkiki. Hepatomegali, kalın bağırsak anslarında ılımlı dilatasyon bağırsak duvar kalınlık artışı ve sağ alt kadranda mezenterik LAP izleniyor (A). Batın sağ alt kadranda kısa aksı 1.5 cm'yi aşan LAP, kolon duvarlarında kalınlaşma ve bağırsak anslarında ılımlı dilatasyon mevcuttur (B). Abdomen BT incelemede kesite giren her iki akciğer alt loblarında, peribronkovasküler konsolidasyon alanları ve bilateral plevral efüzyon izlenmektedir (C).

Bazı MIS-C hastalarında nörolojik tutulum bulguları da görülmektedir. Baş ağrısı ve konfüzyon gibi spesifik olmayan nörolojik semptomlar hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Çok daha azında ise serebrovasküler hastalıklar (SVO) gibi daha spesifik nörolojik tablolar görülmektedir (18). COVID-19'a bağlı ensefalit, iskemik infarkt, vaskülit, hemoraji gibi bulgular gelişebilir (Şekil 2).

Çoğu MIS-C hastası ağır hastalık tablosuna sahip olmasına ve yoğun bakım tedavisi gerektirmesine rağmen, uygun tedavi ile hastaların çoğu tamamen iyi-

leşir (16). COVID-19 ile ilişkili MIS-C'nin non-spesifik klinik görünümü göz önüne alındığında, doğru tanı ve uygun tedavi yaklaşımı için radyolojik görüntülemenin önemi anlaşılmaktadır.



### Şekil 2

Nörolojik defisit ve karın ağrısı semptomları olan ve MIS-C tanısı alan hastanın, T2 ağırlıklı aksiyal MRG (A,B) ve pelvik BT kesiti (C). Hastanın, hastaneye başvuru esnasındaki T2 ağırlıklı MR kesitinde (A), korpus kallozum splenium yerleşimli hiperintens nodüler sinyal değişikliği, iki hafta sonraki kontrol tekiinde izlenmemiştir (B). Pelvik bölgede rektosigmoid kolonik anslarda duvar kalınlaşması, ılımlı dilatasyon ve bağırsak ansları arasında serbest mai izlenmektedir.

Sonuç olarak, COVID-19 enfeksiyonu, basit bir viral enfeksiyondan ziyade, vücudun tüm sistemlerini etkileyebilen koagülopati ve vaskülitik bir hastalık gibi davranmaktadır. Semptom ve radyolojik bulgular, tromboemboli ve inflamatuvar değişiklikler temelinde gelişmektedir. Erişkinlerde esas olarak solunum yolları semptom ve bulguları ön planda iken, çocuklarda MIS-C adı verilen ve ağırlıklı olarak kardiyak ve abdominal organ tutulumu ile prezente olan multisistemik bir hastalık olarak karşımıza çıkar. Nonspesifik abdominal semptomlar ile prezente olan hastaların klinik seyri hızlı bir bozulma göstermesine rağmen, uygun bir tedavi ile çoğu hasta tamamen iyileşir. Bu nedenle COVID-19'da abdominal tutulumun radyolojik görünümünün bilinmesi, erken tanı ve doğru tedavi yaklaşımı açısından son derece önemlidir.

### Kaynaklar

1. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3.
2. Bhayana R, Som A, Li MD, Carey DE, Anderson MA, Blake MA, et al. Abdominal imaging findings in COVID-19: preliminary observations. *Radiology*. 2020;297(1):E207-15.
3. Dane B, Brusca-Augello G, Kim D, Katz DS. Unexpected findings of coronavirus disease (COVID-19) at the lung bases on abdominopelvic CT. *Am J Roentgenol*. 2020;215(3):603-6.
4. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020;



5. Olson MC, Lubner MG, Menias CO, Mellnick VM, Gettle LM, Kim DH, et al. Radiographics update: Venous thrombosis and hypercoagulability in the abdomen and pelvis—findings in COVID-19. *Radiographics*. 2020;40(5):E24–8.
6. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, Onwu C, Tharayil ZJ, Gupta R. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925753-1.
7. Kanne JP, Bai H, Bernheim A, Chung M, Haramati LB, Kallmes DF, et al. COVID-19 imaging: What we know now and what remains unknown. *Radiology*. 2021;204522.
8. Wong K, Kim DH, Khanijo S, Melamud A, Zaidi G. Pneumatosis Intestinalis in COVID-19: Case Series. *Cureus*. 2020;12(10).
9. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81–95.
10. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1636–7.
11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
12. Hameed S, Elbaaly H, Reid CEL, Santos RMF, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiology*. 2021;298(1):E1–10.
13. Ho LM, Paulson EK, Thompson WM. Pneumatosis intestinalis in the adult: benign to life-threatening causes. *Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1604–13.
14. Nelson AL, Millington TM, Sahani D, Chung RT, Bauer C, Hertl M, et al. Hepatic portal venous gas: the ABCs of management. *Arch Surg*. 2009;144(6):575–81.
15. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–8.
16. Blumfield E, Levin TL, Kurian J, Lee EY, Liszewski MC. Imaging findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19). *Am J Roentgenol*. 2021;216(2):507–17.
17. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771–8.
18. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;116832.

# ÇOCUKLUK ÇAĞI COVID-19 HASTALIĞINDA HEMATOLOJİK BULGULAR VE ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI

## HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS AND ANTICOAGULANT USE IN CHILDREN WITH COVID-19 DISEASE

Ebru YILMAZ KESKİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji BD

**Cite this article as:** Yılmaz Keskin E. Hematological Manifestations And Anticoagulant Use in Children With Covid-19 Disease. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):61-66.

### Öz

Ağır akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ajanının yol açtığı Koronavirüs-2019 hastalığı (COVID-19), bir solunum yolu hastalığı olarak düşünülmekle birlikte, birçok sistemde etkilenmeye yol açabilir. Bu olgularda hematolojik komplikasyonlar izlenebilir. Erişkin COVID-19 hastalarında lenfopeni ve hiperkoagülabilite bildirilmiştir ve bunların varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Pediatrik COVID-19 olgularında izlenen hematolojik bulguların erişkinlerden farklı özellikler gösterebildiği kaydedilmiştir. Gözlemsel çalışmalar, COVID-19 ilişkili hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda, erişkinlerdeki gibi, venöz tromboembolizm riskinin arttığına işaret etmektedir. Ancak, etkilenen olgularda antikoagülan tromboprolaksi önerilerini içeren rehberler ağırlıklı olarak erişkin hastalar için oluşturulmuştur. Bu derlemede SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocukların hematolojik bulgularının gözden geçirilmesi ve etkilenen çocuklarda kanıta dayalı antikoagülan tromboprolaksi önerilerinin sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklar, SARS-CoV-2, COVID-19, Hematolojik bulgular, Venöz tromboembolizm, Tromboprolaksi

### Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), though mainly affecting the respiratory system, may cause manifestations in multiple organ systems, e.g. hematological complications may be observed in affected individuals. Lymphopenia and hypercoagulability have been reported in adult COVID-19 patients, and have been associated with a poor prognosis. Hematological findings observed in pediatric COVID-19 cases have been reported to differ from those seen in adults. Observational studies in children with a COVID-19-related illness have pointed, like in adults, to an increased risk for venous thromboembolism. However, guidelines including recommendations for anticoagulant thromboprophylaxis in COVID-19 patients have mainly been developed for adult population. This review summarizes the hematological manifestations of children with SARS-CoV-2 infection, and presents evidence-based recommendations for anticoagulant thromboprophylaxis in affected children.

**Keywords:** Children, SARS-CoV-2, Hematological manifestations, Venous thromboembolism, Thromboprophylaxis

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ebruyilmaz81@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 01.04.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 03.04.2021

ORCID IDs of the authors: E. Y. K. 0000-0002-1462-9876

## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü, ağır akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ajanının yol açtığı Koronavirüs 2019 hastalığını (COVID-19), 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir. Hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha hafif klinik seyir gösterme eğilimindedir, ancak çocuklarda da SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrasında ağır olgular, ölümler ve yeni tanımlanan bir durum olan multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) olguları bildirilmiştir (1,2).

Çocuklarda ve adölesanlarda COVID-19 enfeksiyonunun en sık semptomları ateş ve öksürük olarak bildirilirken, olguların daha az bir kısmında ishal gibi gastrointestinal semptomlar da gözlenmiştir (3). Esas olarak bir solunum sistemi hastalığı olsa da, COVID-19'un bir multisistem hastalığı olduğu ve çok sayıda klinik bulgusunun olabileceği kabul edilmektedir (4,5). Erişkinlerde sık olarak bildirilen hematolojik komplikasyonlar arasında lenfopeni ve hiperkoagülabilitate yer almaktadır. Lenfopeni daha ağır bir klinik tablo ve kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, hiperkoagülabilitate ağır, ölümcül olabilen komplikasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (6,7).

### Lökosit Sayısı Anormallikleri

Yaşları 6 hafta-17 yaş arasında değişen COVID-19 enfeksiyonlu 66 çocuğun laboratuvar bulgularının dahil edildiği sistematik bir derlemede, çocukların çoğunda lökosit sayılarının normal aralıkta olduğu bildirilmiştir. Sadece iki süt çocuğunda (%3) lenfopeni bulunmuştur; bu çocukların ikisinde de klinik ağır seyretmemiştir (8). Yazarlar bu gözlemlerini, çocuklardaki immün sistemin daha az olgunlaşmış olmasına bağlamışlardır. Küçük yaşta anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) daha az gelişmiştir; bu durum, lenfopeninin daha nadir olarak gelişmesi ve COVID-19 prognozunun daha iyi olması gözlemlerini açıklayabilir (3,9). Yüksek lenfosit sayılarının varlığında viral nükleik asit pozitifliğinin daha kısa süreli, dolayısıyla virüs klerensinin daha hızlı olması gözlemi de bu açıklamayı destekleyebilir (10).

Diğer iki sistematik derleme ve meta-analizde de COVID-19 olan çocukların çoğunun lökosit sayılarının normal olduğu ve en sık anormalliğin lökopeni olduğu bildirilmiştir (11,12).

Çin'den yayınlanan ve hastaneye yatırılan 486 pediatrik COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada, çocuklardaki en sık anormallikler lenfositoz (%22) ve lökopeni (%21) olarak bildirilmiştir (13). Dikkate alınması gereken bir nokta, hastaneye yatırılmış olsalar da bu çocukların çoğunda klinik tablonun hafif olduğu,

olguların sadece %3'ünde ağır etkilenme bulunduğu dur. Bu durum, çalışmaya alınan hastalardaki düşük lenfopeni oranını açıklayabilir.

Çin ve Vietnam'dan COVID-19 tanılı 160 yenidoğan ve süt çocuğunun verilerinin dahil edildiği bir çalışmada, en sık laboratuvar bulgularının lenfositoz (%61) ve lenfopeni (%16) olduğu görülmüştür. Bu olguların %7'sinde hastalık yoğun bakım izlemi gerektirdiği ve bir bebek kaybedildiği için, yenidoğan ve süt çocuklarında ağır hastalık oranının daha yüksek olduğu düşünülmüştür (14).

Özet olarak, COVID-19 olan çocukların çoğunda lökosit sayısı normaldir ve lenfopeni erişkinlere göre daha nadirdir. Lenfopeni erişkinlerde COVID-19 hastalığının ağırlığı ile ilişkili olduğu için (15), çocuklarda anlamlı lenfopeni bulunmaması bu yaş grubunda hastalığın seyrinin daha hafif olması ile açıklanabilir (16). COVID-19 olan çocuklarda en sık gözlenen lökosit anormalliği lökopeni olarak bildirilirken, yenidoğan ve süt çocuklarında lenfositoz daha sık görülmüştür. Dolayısıyla, COVID-19 olan çocuklarda lökositleri sadece hastalığın klinik şiddeti değil, çocuğun yaşı da etkileyebilir.

### Eritrosit Sayısı/Hemoglobin Düzeyi Anormallikleri

COVID-19 olan çocuklarda eritrosit sayıları veya hemoglobin düzeylerinde anormallik bulunmamıştır (17-20). Hemoglobin düzeyleri hem asemptomatik olan hem de ağır kliniği olan çocuklarda normal olarak bildirilmiştir (17,20). Ayrıca, hemoglobin düzeyleri, yoğun bakım ünitesinde ve diğer ünitelerde izlenen hastalar arasında farklılık göstermemiştir (17-19). Anemi, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ilişkili Kawasaki benzeri bir hastalık olan MIS-C gelişen çocuklarda sık olarak izlenmiştir (21). Refrakter kronik immün trombositopeni olan 17 yaşındaki bir adölesanda SARS-CoV-2 enfeksiyonu seyrinde hemolitik anemi geliştiği bildirilmiştir (22).

### Tromboz Gelişimi Riski

COVID-19 olan çocuklarda trombotik komplikasyonlar ile ilgili verilerin azlığı, bu komplikasyonun çocuklarda nadir görüldüğüne işaret etmektedir. Çocuklarda antikoagülan kullanımı ile ilgili olarak yayınlanan rehberler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocukların sadece başvuru zamanında değil, hastanede yatış sürecinde de günlük olarak tromboz gelişimi açısından değerlendirilmesini önermektedir (23).

Toplam 551 çocuk olgunun dahil edildiği bir meta-analizde, artmış D-dimer prevalansı %12 olarak bulunmuştur, ancak bu çalışmada çocuklardaki trombotik komplikasyonlara değinilmemiştir (24). Çocukların dahil edildiği bir başka çalışmada ise trombin zamanı,

protrombin zamanı ve fibrinojen düzeyleri normal olarak bildirilmiştir. Pnömoni olan çocukların %17,5'inde, üst solunum yolu enfeksiyonu olan çocukların ise %16'sında D-dimer düzeylerinin artmış olduğu bulunmuştur (17). Çocuklarda trombositopeni bulgusu ise solunum sistemi bulgularında kötüleşme ile ilişkilendirilmiştir (25). Trombositopeni, kritik düzeyde hasta olan ve yoğun bakım ünitesine yatırılan çocuklarda daha sık izlenmiştir (19,26).

### COVID-19 İlişkili Multisistem Enflamatuvar Sendrom (MIS-C)

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, Kawasaki hastalığına benzeyen yeni bir bozukluk (MIS-C) ile ilişkilendirilmiştir (27). Bu sendromda gastrointestinal, kardiyovasküler, hematolojik ve mukokütanöz etkilenme olabilir. MIS-C olan çocuklarda özellikle interlökin-6 ve C-reaktif protein gibi enflamatuvar belirteçlerde artış izlenmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızında ve serum ferritin, prokalsitonin, beyin natriüretik peptid ve troponin düzeylerinde yükseklik bulunmuştur (21,28,29). MIS-C gelişen çocukların çoğunda nötrofili, lenfopeni, anemi, trombositopeni ve artmış D-dimer düzeyleri mevcuttur. Uluslararası standardize oran (international normalized ratio; INR) uzamış, fibrinojen düzeyleri ise artmış olarak bulunmuştur (21,30).

MIS-C olan çocuklardaki bu laboratuvar bulgular bir "sitokin fırtınası" varlığına işaret etmektedir. MIS-C görünümünün, her bir şehirde SARS-CoV-2 olgularının sayısında gözlenen zirve sonrasına kadar geciktirildiği bildirilmiştir (31). Bu nedenle MIS-C'nin, daha önceki bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili immünolojik bir enflamasyon sendromu olduğu düşünülmektedir (27,32). Kawasaki sendromuna benzeyen bu hastalığın, makrofajların ve mast hücrelerinin sentezlediği proenflamatuvar sitokinler aracılığı ile ortaya çıktığına inanılmaktadır (33).

MIS-C'nin özellikleri sekonder hemofagositik lenfositosis (SHLH)/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile benzerlik göstermektedir. Hemofagositik lenfositosis (HLH) patogenezinde de benzer şekilde, sitokin düzeylerinde artış, "sitokin fırtınası" durumuna yol açan hücrel aktivasyon yer almaktadır (29,34). SHLH, viral enfeksiyonlar ile tetiklenebilir (35). Hastaların bulguları arasında ateş, hiperferritinemi, enflamatuvar belirteçlerde yükseklik ve organ işlevlerinde etkilenme bulguları yer alır (36). Hiperferritinemi (>500 ng/mL), MIS-C için patognomonik değildir, ancak COVID-19 pandemisi sırasında pediatrik yoğun bakım ünitesine yatırılan sekiz hastanın altısında saptanmıştır (37). Pandemi sırasında İtalya'nın bir bölgesinde Kawasaki benzeri hastalık bulgularıyla izlenen 10 çocuğun beşine ise MAS tanısı konmuştur (27).

### Çocukluk Çağı COVID-19 Hastalığında Antikoagülan Kullanımı

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda sistemik enflamatuvar yanıt ile ilişkili koagülasyon sisteminde aktivasyon ve belirgin olarak artmış D-dimer düzeyleri bildirilmiştir (38-42). Otopsi çalışmalarında makrovasküler pulmoner arter trombozu/embolisi, mikrovasküler pulmoner tromboz ve ekstremiteler ile diğer bölgelerde derin ven trombozu izlenmiştir (43). Geniş kapsamlı bir başka çalışmada ise, hastaneye yatırılan COVID-19 hastaları arasında antikoagülan profilaksi alanlarda [ağırlıklı olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile], mortalitenin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (42). Bu çalışmalar esas olarak erişkin hastaların verilerine dayanmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde MIS-C/pediatrik enflamatuvar multisistem sendrom (PIMS) tanılı çocuk ve adölesanların dahil edildiği ulusal, çok merkezden kayıtların incelendiği bir çalışmada, semptomatik venöz tromboembolizmin (VTE) (belirti ve bulgular veya alta yatan klinik şüphe nedeniyle istenilen görüntüleme tekniği ile teyit edilmiş) sıklığı, 13-21 yaş arasındaki hastalarda %7 (3/45), 5-13 yaş arası hastalarda %1,3 (1/75) olarak bulunmuştur (30). Çok sayıda çocuk hastanın izlendiği merkezlerde, hastaneye yatırılan COVID-19 tanılı çocuklara rutin olarak DMAH ile tromboprofilaksi başlandığı bildirilmiştir (44).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, COVID-19 ilişkili hastalık nedeniyle hastanede yatan çocuklarda antikoagülan tromboprofilaksi kullanımı ile ilgili olarak deneyimli uzmanların uzlaşısına dayanan bir rehber yayınlanmıştır (45). Rehberin oluşturulmasına, dünyanın farklı bölgelerinden, hastanede yatan çocuklarda antikoagülan tromboprofilaksi ve/veya COVID-19 ilişkili hastalıkların yönetimi konusunda deneyimli toplam 18 pediatrik hematolog veya pediatrik yoğun bakım uzmanı katkı sağlamıştır. Komite, aşağıdaki klinik önerilerde bulunmuştur.

1. COVID-19 ilişkili hastalık (MIS-C dahil) nedeniyle hastaneye yatırılan ve hastane ilişkili VTE risk faktörleri bulunan [bu risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir (46,47)] ve plazma D-dimer düzeyleri belirgin olarak artmış ( $\geq$  normal aralığın üst sınırının 5 katı) çocuklara, kontrendikasyon bulunmaması durumunda, antikoagülan tromboprofilaksi (mümkünse sıralı kompresyon cihazları kullanılarak mekanik trombofilaksi ile) önerilir [uzman görüşü, fikir birliği %83 (15/18)].

2. Düşük doz DMAH, günde iki doz, dozdan 4 saat sonra anti-Xa düzeyi: 0.2-<0.5 U/mL hedeflenecek şekilde, COVID-19 ilişkili hastalık (MIS-C dahil) ne-

**Tablo 1** Çocuklarda hastane ilişkili venöz tromboembolizm risk faktörlerine örnekler (46,47)

*Santral venöz kateter
*Mekanik ventilasyon
*Hastanede uzun süreli yatış (tahmin edilen sürenin >3 gün olması)
*Tam hareketsizlik
*Obezite
*Aktif kanser hastalığı, nefrotik sendrom, kistik fibrozis alevlenmesi, orak hücre hastalığında vazoaktif kriz, alta yatan enflamatuvar hastalıkta alevlenme (sistemik lupus eritematozis, juvenil idiopatik artrit, enflamatuvar barsak hastalığı gibi)
*Venöz staz veya venöz dönüşte bozulma olan konjenital veya edinsel kardiyak hastalıklar
*Geçirilmiş venöz tromboembolizm hikayesi
*Birinci derece akrabalarda 40 yaş öncesinde veya uyarılmamış venöz tromboembolizm hikayesi
*Bilinen trombofili varlığı [protein S, protein C veya antitrombin eksikliği; faktör V Leiden mutasyonu; faktör II (protrombin) G20210A mutasyonu; persistan antifosfolipid antikorları]
*Pubertal, postpubertal veya >12 yaş
*Östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı
*Hemoglobinopati nedeniyle splenektomi sonrası durum

deniyle hastaneye yatırılan, ağır renal etkilenmesi olmayan ve klinik olarak stabil çocuklarda, kontrendikasyon bulunmaması durumunda, tercih edilebilecek bir antikoagülan tromboprofilaksi yaklaşımıdır. Renal etkilenme bulunması durumunda, anfraksiyone (standart) heparin kullanılması önerilir (anti-Xa aktivitesinin 0.1-<0.35 U/mL aralığında tutulması önerilir) [uzman görüşü, fikir birliği %78 (14/18)].

**3.** Belirgin trombositopeni (örnek olarak, platelet sayısı <20.000-50.000/uL), hipofibrinojenemi (örnek olarak, Clauss metodu kullanıldığında fibrinojen aktivitesi <100 mg/dL), Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından tanımlanan majör kanama varlığı (48), >5 mg/kg/g dozunda eş zamanlı aspirin kullanımı, birlikte antikoagülan tromboprofilaksi kullanılması durumunda, muhtemel artmış kanama riski ile ilişkilidir (ancak, kanama yönünden diğer risk faktörlerinin bulunmaması durumunda, kardiyak anormallik veya Kawasaki benzeri hastalık nedeniyle ≤5 mg/kg/g dozunda aspirin kullanan MIS-C hastalarında, düşük doz antikoagülan tromboprofilaksi kullanımının klinik olarak anlamlı kanama açısından yüksek risk oluşturmadığına inanılmaktadır [uzman görüşü; güçlü uzlaşma (%89, 16/18)].

**4.** Taburculuk zamanında plazma D-dimer düzeyleri belirgin artmış olan ve VTE gelişimi için klinik risk faktörleri bulunan COVID-19 ilişkili hastalık (MIS-C dahil) tanımlı çocuklarda antikoagülan tromboprofilaksiye taburculuk sonrası da devam edilmesi önerilir— profilaksiye klinik risk faktörü ortadan kalkana kadar veya taburculuk sonrası 30 gün süre ile devam edilebilir— DMAH subkutan olarak günde iki doz veya tedavi do-

zunda (anti-Xa aktivitesi 0.5-1.0 U/mL hedeflenecek şekilde) günde tek doz önerilir (kontrendikasyon ve artmış kanama riski olmamalıdır) [uzman görüşü; zayıf uzlaşma (%61, 11/18)].

**5.** Santral venöz kateteri veya hastane ilişkili VTE yönünden çoklu (≥3) risk faktörü olmayan, hastaneye yatırılmış asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan çocuklarda rutin olarak antikoagülan tromboprofilaksi önerilmez. Antikoagülan tromboprofilaksi, santral venöz kateteri olmayan, ayaktan takip edilen asemptomatik hastalarda da önerilmez, çünkü asemptomatik çocukların çoğunda VTE'ye karşı koruma tedavisinin olası yararları, klinik anlamlı kanama riski göz önünde bulundurulduğunda, daha düşüktür [uzman görüşü; güçlü uzlaşma (%89, 16/18)].

Yazarlar ilgili rehberde, COVID-19 ilişkili hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda DMAH'nin subkutan olarak günde iki dozda, dozdan 4 saat sonra anti-Xa aktivitesi 0,2-0,5 U/mL aralığında olacak şekilde uygulanmasını önermişlerdir. Ancak birçok merkezde, böbrek yetmezliği olmayan, profilaktik dozda DMAH alan ve hastanede yatan çocuklarda, anti-Xa (veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı) rutin olarak çalışılmamaktadır. Ayrıca bazı merkezlerde, hastanede yatan çocuklarda tromboprofilaksi için DMAH günde tek doz şeklinde uygulanmaktadır. Yazarlar, klinik olarak stabil olmayan veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, antikoagülan tromboprofilaksi amacıyla, düşük dozda anfraksiyone (standart) heparin (örnek olarak, 10-12 U/kg/saat dozunda) kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

## Sonuç

Erişkinlerde COVID-19 seyrinde hematolojik bulgular sık ve prognostik öneme sahip olarak bildirilmiş olsa da, bu durum çocuklarda erişkinler kadar belirgin değildir. Çocuklarda COVID-19 seyrinde lenfopeni gibi lökosit değişiklikleri daha nadir olarak bildirilmiştir. Bu durum, çocukların immün sisteminin ve ACE2 ekspresyonunun daha az olgunlaşmış olması ile açıklanabilir. Çocuklarda COVID-19 seyrinde en sık olarak görülen hematolojik anormallik lökopeni olmuştur. Lenfopeni daha çok hastaneye yatırılan büyük yaşta ki çocuklarda izlenmiştir. COVID-19 tanılı yenidoğan ve süt çocuklarında ise en sık hematolojik anormallik lenfositoz olarak bildirilmiştir. Bu nedenle çocuklarda sadece hastalığın şiddetinin değil, yaşın da lökositler üzerine etkisi olabilir. Anemi ve trombositopeni, COVID-19 olan çocuklarda nadiren izlenmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, çocuklarda erişkinlere göre daha nadir olarak majör hiperkoagülabilite ile ilişkilidir. Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı olarak nadir görülen tromboz komplikasyonu esas olarak MIS-C olan olgularda bildirilmiştir.

Literatürde COVID-19 hastalarında antikoagülan trombotik profilaksi kullanımı ile ilgili öneriler, ağırlıklı olarak erişkin hastalarla için oluşturulmuştur. COVID-19 ilişkili hastalık nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen çocuklarda antikoagülan trombotik profilaksi kullanımı ile ilgili olarak deneyimli uzmanların uzlaşısına dayanan bir rehber yayınlanmıştır. COVID-19 ile ilgili bilgilerimiz arttıkça çocuklarda da kanıta dayalı, daha hassas önerilerin yer aldığı rehberlerin hazırlanması mümkün olacaktır.

## Kaynaklar

- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324(3):259-69.
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):868-73.
- Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1015-2>.
- Gupta A, Madhavan MV. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017-32.
- Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00648-x>.
- Debut B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? *StemCell Rev Rep* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>.
- Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95:834-47.
- Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1135-8.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):882-9.
- Xu H, Liu E, Xie J, et al. A follow-up study of children infected with SARS-CoV-2 from western China. *Ann Transl Med*. 2020;8:623.
- Patel NA. Pediatric COVID-19: systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102573.
- Meena J, Yadav J, Saini L, Yadav A, Kumar J. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Indian Pediatr* 2020;SO97475591600203.
- Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis and systematic review. *J Med Virol* 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26208>.
- Raba AA, Abobaker A, Elgenaidi IS, Daoud A. Novel coronavirus infection (COVID-19) in children younger than one year: a systematic review of symptoms, management and outcomes. *Acta Paediatr* 2020;109(10):1948-55.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1131-4.
- Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(12):e28745.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-5.
- Parri N, Lenge M. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:187-90.
- Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr* 2020;223:14-19.e2.
- Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020;16:251-9.
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
- Wahlster L, Weichert-Leahey N, Trissal M, Grace RF, Sankaran VG. COVID-19 presenting with autoimmune hemolytic anemia in the setting of underlying immune dysregulation. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(9):e28382.
- Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(9):e28485.
- Zhang L, Peres TG, Silva MVF, Camargos P. What we know so far about coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol* 2020;55: 2115-27.
- Romani L, Chiurchiù S, Santilli V, Bernardi S, Haywood Lombardi M, et al. COVID-19 in Italian pediatric patients: the experience of a tertiary children's hospital. *Acta Paediatr* 2020. <https://doi.org/10.1111/apa.15465>.
- Bhumbra S, Malin S, Kirkpatrick L, Khaitan A, John CC, Rowan CM, et al. Clinical features of critical coronavirus disease 2019 in children. *Pediatr Crit Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002511>.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observa-

- tional cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-8.
28. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Legendre A, Abakka S, Auriau J, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020;142:429-36.
  29. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel)* 2020;7(7):69.
  30. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46.
  31. Fialkowski A, Gernez Y, Arya P, Weinacht KG, Bernard Kinane T. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(10):2556-64.
  32. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory disease of childhood (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. *J Pediatr* 2020;224:141-5.
  33. Ronconi G, Teté G, Kritas SK, Gallenga CE, Caraffa AI, Ross R, et al. SARS-CoV-2, which induces COVID-19, causes kawasaki-like disease in children: role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(3):767-73.
  34. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:259-68.
  35. Chesshyre E, Ramanan AV, Roderick MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and infections: an update. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38:e54-e56.
  36. Halyabar O, Chang MH, Schoettler ML, Schwartz MA, Baris EH, Benson LA, et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17:7.
  37. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8.
  38. 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.
  39. 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): 507-13.
  40. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):1995-2002.
  41. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191:145-7.
  42. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094-9.
  43. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;173(4):268-77.
  44. <https://academy.isth.org/isth/2020/covid19/303680/fionnuala.n.inle.26.jennifer.davila.coagulopathy.and.thromboembolism.in.html?listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3D303680>.
  45. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-Based Clinical Recommendations and Research Priorities for Anticoagulant Thromboprophylaxis in Children Hospitalized for COVID-19- Related Illness. *J Thromb Haemost* 2020;18(11):3099-105.
  46. Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, Goldenberg NA. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: A systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica* 2015; 100(8):1045-50.
  47. Branchford BR, Mahajerin A, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, Chan AKC, Goldenberg NA, Subcommittee on Pediatric/ Neonatal Hemostasis and Thrombosis. Recommendations for standardized risk factor definitions in pediatric hospital-acquired venous thromboembolism to inform future prevention trials: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017; 15(11):2274-8.
  48. Mitchell LG, Goldenberg NA, Male C, Kenet G, Monagle P, Nowak-Göttl U; Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee of the SSC of the ISTH. Definition of clinical efficacy and safety outcomes for clinical trials in deep venous thrombosis and pulmonary embolism in children. *J Thromb Haemost* 2011; 9(9):1856-8.

## ÇOCUKLARDA COVID-19'DA KALP TUTULUMU ve MIS-C HEART INVOLVEMENT and MIS-C IN CHILDREN WITH COVID-19

Mahmut KESKİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

**Cite this article as:** Keskin M. Heart Involvement And Mis-C In Children With Covid-19. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):67-72.

### Öz

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde salgın olarak ilan edilen ve "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" olarak isimlendirilen "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)" çocuklarda genellikle hafif seyretmektedir. Nisan 2020'de Birleşik Krallık'taki Pediatrik Yoğun Bakım Derneği, belirgin gastrointestinal semptomları ve miyokardiyal tutulum da dahil olmak üzere toksik şok sendromu ve atipik Kawasaki hastalığı ile örtüşen olağandışı bir klinik tablo ile başvuran çocuklar hakkında bir uyarı yayınladı. Bu tarihten sonra Avrupa'da çeşitli merkezlerde buna benzer vakalar bildirilmeye başlandı. DSÖ 14 Mayıs 2020 tarihinde bu olguları pediatrik multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak tanımlamıştır. Çocuklarda hafif seyretmekle birlikte COVID-19 hastalığı MIS-C tablosuna yol açtığına ölümcül olabilmektedir. Özellikle kalp tutulumu MIS-C hastalarının çoğunda görüldüğünden erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Bu derlemede COVID-19'u literatür ışığında kardiyak tutulum açısından değerlendirmek istedik.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Kardiyak tutulum, MIS-C

### Abstract

"Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)", which was declared as an epidemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020 and named as "Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" is generally mild in children. In April 2020, the Pediatric Intensive Care Association in the United Kingdom issued a warning about children presenting with an unusual clinical picture coinciding with toxic shock and atypical Kawasaki disease, including pronounced gastrointestinal symptoms and myocardial involvement. After this date, similar cases began to be reported in various centers in Europe. The World Health Organization defined these cases as pediatric multisystemic inflammatory syndrome (MIS-C) on May 14, 2020. Although it has usually a mild course in children, it can be fatal when COVID-19 causes MIS-C picture. Early diagnosis and treatment is important, especially since cardiac involvement is seen in most patients with MIS-C. In this review, we wanted to evaluation of COVID-19 in terms of cardiac involvement in the light of the literature.

**Keywords:** Cardiac involvement, COVID-19, MIS-C

### Giriş

COVID-19'un çocuklarda yol açtığı pediatrik multisistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) tablosu erken tanı konulmadığında ölümlere yol açabilmektedir. Nisan 2020'de İngiltere'de ilk tanımlandıktan sonra Avrupa ve Amerika'da da benzer vakalar bildirildi.

Böylece farkındalık oluşmuş oldu (1-5). Bu çocukların çoğunda PCR testi veya antikorlar pozitif saptanmış ve COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir. Yayınlarda MIS-C hastalığı sırasında çeşitli kardiyak tutulumlar rapor edilmiştir. Bu tutulumlar hastalığın seyrine etki edebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Mayıs 2020'de tabloyu MIS-C olarak tanımladıktan sonra tanı ve te-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** mkeskinpc@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 05.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** M.K 0000-0002-6826-2985



davi ile ilgili rehberler devamlı güncellenmiştir (6). Bu derlemede COVID-19 hastalığı sırasında ortaya çıkabilen kardiyak tutulumlar ve MIS-C literatür eşliğinde tartışılmıştır.

### COVID-19 HASTALARINDA AKUT MİYOKARDİT

COVID 19 hastalığı çocuklarda genellikle hafif solunum yolu semptomları ile seyretmektedir (7). Diğer viral etkenlerde olduğu gibi COVID 19 da miyokardit tablosuna yol açma potansiyeline sahiptir. Erişkinlerin aksine sol ventrikül disfonksiyonu ile seyreden COVID-19 enfeksiyonuna bağlı akut fulminan miyokardit vakaları nadiren görülmektedir (8). Akut miyokardit tablosu ile gelen COVID-19 hastalarında yaklaşım klasik diğer viral miyokarditlerden farklı değildir. Miyokarditin ağırlık derecesine göre semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Son zamanlarda nadir vakalar şeklinde akut fulminan miyokardit tabloları bildirilmiş olup bu hastalar yoğun bakım servislerinde tedavi gerektirmiştir. Bu hastalarda solunum semptomları gelişmeden akut miyokardit tablosu gelişmektedir (9-12). Bu vakaların hepsinde ciddi sol ventrikül yetmezliği gelişmiş ve çeşitli inotrop tedavilerin yanında intravenöz immüno-globulin (IVIG) ve steroid tedavileri almışlardır.

Literatürde sunulan akut fulminan miyokarditli vakalarda göğüs ağrısı, ateş, çarpıntı, halsizlik, solukluk şikayetleri ile başvuran adolesanlar olduğu gibi, ateş kusma, solukluk, hızlı soluk alıp verme, emmede azalma şikayetleri ile başvuran infantlar da görülebilmektedir. COVID-19 hastalığına bağlı miyokarditin prevelansı henüz bilinmemektedir.

Akut miyokardit vakalarında her türlü ritim bozukluğu görülebilmektedir. Kohli ve ark.'larının sunduğu bir olguda atrial fibrilasyon gelişmiş olup kardiyoversiyon gereksinimi doğmuştur (10). Kesici ve ark.'larının yayınladığı fatal seyreden fulminan miyokarditli bir infantta extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) uygulanmış ancak hasta kaybedilmiştir (9). Postmortem yapılan histolojik incelemede lokal inflamasyon ile birlikte miyokard dokusunda viral genomun varlığı dikkat çekmiştir. Negatif enflamatuar göstergeler, virüs tarafından doğrudan hasarın varlığını göstermektedir (9). Tseng ve ark.'larının sunduğu sustain ventriküler taşikardi gelişen bir hastada ECMO uygulanmıştır (13). Sunulan vakalar fulminan seyirli olup bu durum aslında diğer viral miyokarditlerde sıkça rastlanılan bir durum değildir. Bunun nedeni net şekilde hala aydınlatılamamıştır. Bunun için histolojik kardiyak değerlendirmelere ihtiyaç vardır. Bu nedenle çocuklarda ateş ile başlayıp hızla şok tablosu gelişen, ateş ve solunum yolu belirtileri olmadan malign aritmi gelişen hastalarda COVID-19 hastalığına bağlı akut miyokardit akıldan tutulmalıdır.

### COVID 19 ve MIS-C

COVID-19 pandemisi dünya genelinde ciddi hastalık tablosuna sebep olmuştur. Erişkin hastalarda yaklaşık ikinci haftada COVID-19 hastalığı (viral yük azalıp, inflamatuvar sürecin şiddetlendiği dönem) ciddi çoklu organ yetmezliği ile karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın patofizyolojisinde konak doğal ve adaptif bağışıklık sistemindeki bir bozukluğun olduğu düşünülmektedir. Erişkinlerin aksine çocuklarda ilk zamanlarda hastalığın prognozunun ılımlı seyrettiği görülmekteydi (14, 15). Nisan 2020 tarihinde Birleşik Krallık'ta birkaç pediatrik olguda atipik Kawasaki hastalığı ya da toksik şok sendromu benzeri klinik gidiş (kardiyovasküler şok, ateş ve hiperinflamasyon) raporlanmış, sonrasında tüm dünyada benzeri pediatrik olgular tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 14 Mayıs 2020 tarihinde bulguları MIS-C olarak tanımlamıştır (6).

### MIS-C ETYOLOJİ VE PATOGENEZİ

Sendromun Kawasaki hastalığı, makrofaj aktivasyon sendromu ve sitokin salınım sendromu gibi bazı kliniklere benzerliği olmakla birlikte virüse karşı anormal bir bağışıklık tepkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Etkilenen çocukların çoğunun SARS-COV-2 için PCR testi negatiftir ancak pozitif serolojiye sahiptir. Bu bulgu MIS-C'nin akut enfeksiyon geçtikten sonra meydana gelen bağışıklık sistemindeki bozuklukla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. MIS-C'de miyokardiyal hasarın mekanizmaları iyi tanımlanmamıştır. Olası nedenler arasında sistemik inflamasyondan kaynaklanan hasar, akut viral miyokardit, hipoksi, stres kardiyomiyopatisi ve nadiren koroner arter (KA) tutulumunun neden olduğu iskemi sayılabilir. Sistemik inflamasyona inerlökin-6 (IL-6), IL-2, IL-7, tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )'nın aracılık ettiği düşünülmektedir (16).

### MIS-C TANI KRİTERLERİ

MIS-C tanısı için vaka tanımı ve tanı kriterleri belirlenmiştir. Türkiye Cumhuriyeti (TC) Sağlık Bakanlığının Eylül 2020 son güncellenen tanı kriterleri Tablo 1'de, Hastalık Denetim ve Önleme Merkezi (CDC), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Royal Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji'nin MIS-C vaka tanımları Tablo 2'de gösterilmiştir (18). MIS-C tablosunda uygulanacak tedaviler Tablo 3'te verilmiştir (19,20).

Tedavi rehberleri literatürde sunulan vakaların neticesinde oluşturulmuştur. Bu standart tedavilerin dışında bazı ağır vakalarda plazmaferez ve ECMO gibi tedaviler de uygulanmıştır. Son zamanlarda azımsanmayacak sayıda pediatrik MIS-C vakaları bildirilmektedir. Hoang ve ark. 7780 serilik COVID-19 metaanalizinde 131 makale taramışlar ve 11 MIS-C hastası raporlamışlardır (21). Yayla ve arkadaşları hastaneye yatırı-

lan 77 COVID-19 vakasında 2 hastada MIS-C kliniği saptamışlardır. Bir hasta ECMO ihtiyacı göstermiştir (22). Türk ve ark. MIS-C tanısı alan bir hastada IVIG, steroid ve plazmaferez kombinasyonunun hayat kurtarıcı olabileceğini vurgulamışlardır (23). Kohli ve ark. az sayıda kardiyak tutulumla giden makaleleri derledikleri bir yazıda obezite ve astmanın risk faktörleri arasında yer aldığını bildirmişlerdir (24). MIS-C hastalarının büyük kısmında altta yatan başka bir hastalığa rastlanmamıştır.

Türkiye'den bildirilen 52 vakalık (30 MIS-C ve 22 ciddi hastalık) serisinde farklı klinik tablolarla hastaların başvurduğu ve özellikle konjonktival hiperemi, yüksek CRP değerleri ve düşük beyaz küre sayısının hasta-

lığın tanısında kullanılacak bağımsız parametreler olabileceği vurgulanmıştır (25). MIS-C hastaların 30'una IVIG, 27'sine steroid (1 hastada yüksek doz steroid), 26'sına anakinra tedavisi verilmiş, 14 hastaya plazmaferez uygulanmış ve ciddi miyokard tutulumu olan 13 hastaya çeşitli vazoaaktif ajanlar verilmiştir. Bu seride MIS-C'den kaybedilen vaka bildirilmemiştir. Ciddi COVID-19 hastalığı tanısı alan 22 hastadan 3'ü kaybedilmiştir.

MIS-C ile ilgili yayınlarda yazarların ortak görüşü erken tanı konanlarda doğru tedavi ile çocuklarda mortalitenin çok düşük olduğudur. Kalp tutulumu durumunda yoğun bakım şartlarında tedavinin önemi üzerinde durulmuştur.

**Tablo 1** TC Sağlık Bakanlığı MIS-C Tanı Kriterleri

#### Multisistemik inflamatuvar Sendrom (MIS-C) Tanı Kriterleri

1. 0–21 yaş arası ve
2. 24 saatten uzun süren, >38.0°C ölçülmüş veya ailenin ateş varlığını bildirmesi ve
3. Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (en az 2 veya daha fazla kanıt varlığı)
  - Yüksek CRP
  - Yüksek sedim
  - Yüksek fibrinojen
  - Yüksek prokalsitonin
  - Yüksek D-dimer
  - Yüksek ferritin
  - Yüksek LDH
  - Yüksek IL-6 seviyesi
  - Artmış nötrofil sayısı
  - Lenfopeni
  - Hipoalbuminemi ve
4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu ve
5. Çoklu organ sistem tutulumu (en az 2 veya daha fazlasının varlığı)
  - Kardiyovasküler (şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal EKO bulguları, aritmi)
  - Solunum (pnömoni, ARDS, pulmoner emboli)
  - Böbrek (böbrek yetmezliği)
  - Nörolojik (konvülsiyon, inme, aseptik menenjit)
  - Hematolojik (koagülopati, yüksek D-dimer düzeyi)
  - Gastrointestinal (yüksek karaciğer enzimleri, ishal, ileus)
  - Dermatolojik (eritrodermi, mukozit, diğer döküntü) ve
6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilokoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi) ve
7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)
  - SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği
  - SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği
  - SARS-CoV-2 antijen pozitifliği
  - Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

CRP: C-reaktif protein; LDH: Laktat dehidrogenaz; IL: İnterlökin; BNP: Beyin natriüretik peptid;

EKO: Ekokardiyografi; ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu;

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2; RT-PCR: Gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu.

Tablo 2

Hastalık Denetim ve Önleme Merkezi (CDC), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve RoyalPediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji'nin MIS-C Vaka Tanımları

CDC 'nin vaka tanımı (yaş <21 yıl)	WHO vaka tanımı (yaş 0 -19 yıl)	Royal Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji
4 bulgunun tümü	4 bulgunun tümü	4 bulgunun tümü
1. Ateş $\geq 38$ veya subjectif $\geq 24$ saat	1. ateş $\geq 3$ gün	1. ateş
2. Laboratuar inflamasyon inflammation (C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, D-dimer, ferritin, LDH, interleukin-6, neutrofil ve hipoalbuminemi)	2. Artmış inflamatuvar belirteçler (örneğin;eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein veya prokalsitonin)	2. inflamasyon (neutrofil, artmış C-reactive protein ve lenfopeni)
3. Hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalık	3. Başka bir mikrobiyal neden yok	3. Tek veya çoklu organ Disfonksiyon kanıtı (şok, kardiyak, solunum, böbrek, gastrointestinal veyanörolojik bozukluk)
4. $\geq 2$ Organ sistem tutulumu (kardiyak, renal, solunum yolları, hematolojik, gastrointestinal, dermatolojik ve nörolojik)	4. Multisistem tutulumu (raş, bilateral nonpürülan konjunctivitis, mukokutanöz inflamasyon hipotansiyon veya şok, kardiyak disfonksiyon [perikardit, valvulit ve koroner anomali (ekokardiyografi tanısı veya yükselmiş BNP )]), koagülopati (artmış PT, PTT, D-dimer) ve akut GI semtomlar (diyare, kusma karın ağrısı)	4. Diğer mikrobiyal nedenlerin dışlanması, bakteriyel sepsis, stafilokokkal veya streptokokkal toksik şok sendromları ve miyokardit ile ilişkili enterovirüs gibi enfeksiyonlar (bu araştırmaların sonuçlarını beklemek uzman tavsiyesini geciktirmemeli)
Başka olası tanı yok	SARS-CoV-2 enfeksiyonu, PCR, seroloji veya antijen veya COVID-19'lu bireyle temas	SARS-CoV-2 PCR testi, pozitif veya negatif*
SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya maruziyeti şu şekilde tanımlanır:		
1. Pozitif PCR, seroloji, veya antijen testi		
2. hastalık başlamadan önceki 4 hafta içinde COVID-19 maruziyeti		
Ek KH'nın tam veya kısmi kriterleri yine de MIS-C olarak kabul edilmeli ve SARS CoV-2 kanıtı olan herhangi bir ölümden, MIS-C düşünülmalıdır.		

BNP indicates brain natriuretic peptide; COVID-19, coronavirus disease 2019; GI, gastrointestinal; KH, Kawasaki hastalığı; LDH, laktat dehidrogenaz; PCR, polymerase chain reaction; PT, protrombin zamanı; PTT, parsiyel tromboplastin zamanı; ve SARS-CoV-2, ciddi akut respiratuar sendrom koronavirüs 2.

\*Royal Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji belgesinde ek özellikler ayrıntılı olarak belirtilmiştir. (19)

### MIS-C HASTALARINDA KALP TUTULUMUNDA TAKİP Ekokardiyografi

Hastaneye yatırılan MIS-C hastalarında ventriküler disfonksiyon veya koroner arter dilatasyonu varsa taburculuktan önce veya 5-7. günde ekokardiyografi (EKO) tekrarlanmalıdır. İlk yapılan EKO normal ise

7-10. günde tekrarlanmalıdır. Taburculuktan sonra 7-10. gün, 4-6 hafta, 4-6 ay ve 9-12 ay sonra EKO tekrarı önerilmektedir (26-28).

### Elektrokardiyografi

Yatan hastalarda 48 saat arayla elektrokardiyografi (EKG) çekilmelidir. 1. derece AV blok varsa devamlı

Tablo 3 MIS-C de tedavi

	MIS-C	MIS-C with Shock
<b>Intravenöz immunoglobulin (IVIG)<sup>1</sup></b>	IVIG 2 g/kg bir defa (max 140 g) Kawasaki hastalığı (KH) veya eksik KH kriterlerini karşılayan hastalar için, ilk IVIG'den 24-36 saat sonra ateşli ise ikinci IVIG dozunu düşünün.	
<b>Steroid<sup>2</sup></b>	1-2 IVIG dozuna cevap vermeyen hastada metilprednizolon 1-2 mg/kg/g IV 2 dozda 1-3 gün süreyle ver azaltarak 2-3 haftada kes	Resüsitasyona dirençli hipotansiyon durumunda yüksek doz metilprednizolon 10-30 mg/kg/g 2 dozda 1-5 gün kullanılmalı ve 4-8 haftada azaltılarak kesilmelidir.
<b>Anakinra<sup>2</sup></b>	IVIG ve steroide yanıt yok ise Anakinra başlanmalıdır. (20). Anakinra başlangıç dozu 4 mg/kg/g (max 100 mg/doz) 4 doz veya 2 dozda	
<b>Aspirin<sup>3</sup></b>	KH kriterlerini karşılıyorsa veya coroner arterlerde tutulum varsa verilir. Diğer durumlarda rutin önerilmemektedir. Başlangıç dozu 80-100 mg/kg/g günde 4 doz, max doz her seferinde 1000 mg (max 4g/g). ateş düştükten 48 saat sonra düşük doz aspirin 3-5mg/kg/g max: 81 mg devam edilir. (21)	
<b>Antikoagülan tedavi</b>	<12 yıl: erken ambulasyon ≥12 yıl: 2 veya daha fazla derin ven trombozu risk faktörü varsa <sup>4</sup> ve coroner arter anevrizması varsa enoxaparin profilaktik önerilir. <sup>5,6</sup> Anti-Xa düzeyi 0.1-0.3 units/mL amaçlanır.	Profilaktik enoxaparin. <sup>5,6</sup> Anti-Xa düzeyi 0.1-0.3 units/mL amaçlanır.
<b>Antibiyotik</b>	Rutin önerilmemektedir.	Septik şok veya toksik şok tablosu varsa kan kültürü sonucu çıkana kadar seftriakson +/- klindamisin önerilir. Hikayede MRSA varsa +/- vankomisin verilir.
<b>Antiviral</b>	Antiviral tedavi rutin önerilmemektedir. remdesivir PCR pozitif ve ciddi hastalık olanlar özellikle solunum yetmezliği olanlara başlanır.	

<sup>1</sup> IVIG sedimantasyonu artıracığından IVIG verildikten sonra sedimantasyon bakılmamalıdır.

<sup>2</sup> IVIG refrakter hastalar için anakinra başlamadan önce romatoloji konsültasyonu iste

<sup>3</sup> REYE sendromu nedeniyle aspirin alan tüm hastalara grip aşısı yapılmalıdır.

<sup>4</sup> Obezite, Santral venöz kateter varlığı, kronik inflamatuvar hastalık, östrojen içeren doğum kontrol ilaç kullanımı, derin ven trombozu öyküsü veya trombofilik özelliği, 1. Derece akrabada ailede derin ven trombozu öyküsü, Post op 30 günden fazla hareketsizlik,

<sup>5</sup> Kanama risk faktörleri varlığında tedavi kesilebilir. (trombosit sayısı 50 binin altında, fibrinojen 100 mg/dl altında, yüksek PT ve aPTT, karaciğer ve böbrek yetmezliği durumunda).

<sup>6</sup> Yüksek tromboz ve kanama kontrolü için düşük doz fraksiyone olmayan heparin (10 Ü/kg/saat) PTT hedefi 60-75 sn.

telemetri ile takip önerilmektedir. Taburculuktan sonra 7-10. günde 1. derece AV blok veya aritmi varsa holter EKG önerilir. 4-6 hafta ve 4-6 ay sonra EKG tekrarı aritmi veya 1. derece AV blok varsa holter EKG önerilir. 4-6 ay sonra eğer hastada aritmi devam ediyorsa veya ilk tanıda ventrikül disfonksiyonu veya troponin ve BNP değerlerinde artış varsa egzersiz stress testi önerilir (26-28).

#### Aspirin ve Antikoagülan Tedavi

Aspirin taburculukta devam edilir, antikoagülanlar eğer kardiyak tutulum yoksa kesilir, kardiyak tutulum veya tromboz varsa devam edilir. 7-10. günde kardiyak tutulum yoksa aspirin kesilir, varsa devam edilir,

antikoagülanlar kesilir. 4-6 hafta, 4-6 ay ve 9-12 ay sonraki EKO kontrollerinde kardiyak tutulum devam ediyorsa aspirin devam edilir, yoksa aspirin kesilir (26-28).

#### Egzersiz Kısıtlaması

Kardiyak tutulum yoksa 2 hafta, kardiyak tutulum varsa 3-6 ay egzersiz kısıtlaması önerilir (26-28).

#### Laboratuvar

Taburculuktan sonra 7-10. günde hemogram, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, sedimentasyon, CRP, PT, PTT, D-dimer, ferritin, LDH kontrolü yapılır (26).

## Sonuç

Erişkin hastaların aksine çocuklarda COVID-19 hastalığı daha hafif seyir göstermektedir. Ancak COVID-19 hastalığına bağlı gelişen MIS-C vakaları nadir görülmele birlikte erken tanınmadığında çocuklarda ölümlere neden olmaktadır. Erken tanı alan vakalarda yoğun tedaviler ile iyi sonuçlar alınmaktadır. MIS-C tanısı ve tedavisinde hastalığın erken tanınması ve son rehberlerin dikkate alınması çok önemlidir. Çocuklarda kardiyak tutulumun olması durumunda kısa ve uzun dönem takiplerin yapılması önemlidir.

## Kaynaklar

- Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(9):669-77.
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-58.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:334-46.
- Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020;20(60):1-5.
- Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(3):393-8.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-95.
- Oberweis ML, Codreanu A, Boehm W, Olivier D, Pierron C, Tsoho C, et al. Pediatric life-threatening coronavirus disease 2019 with myocarditis. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e147-9.
- Kesici S, Aykan HH, Orhan D, Bayrakci B. Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. *Cardiovascular Flashlight*. 2020;e515.
- Kohli U, Meinert E, Chong G, Teshar M, Jani P. Fulminant myocarditis and atrial fibrillation in child with acute COVID-19. *J Electrocardiol*. 2020;18(20):30571-9.
- Fischer Q, Savarin BN, Ducrocq G, Ou P. Case report of an isolated myocarditis due to COVID-19 infection in a paediatric patient. *European Heart Journal*. 2020;41:1-5.
- Lara D, Young T, Del Toro K, Chan V, Ianiro C, Hunt K et al. Acute Fulminant Myocarditis in a Pediatric Patient With COVID-19 Infection. *Pediatrics*. 2020;146(2):1-3.
- Tseng Y, Herron C, Garcia R, Cashen K. Sustained ventricular tachycardia in a paediatric patient with acute COVID-19 myocarditis. *Cardiology in the Young*. 2021;8:1-3.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382:1663-665.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; Chi Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-720.
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020;126:1443-55.
- T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) çocuk hasta yönetimi ve tedavi rehberi.
- Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021;143(1):78-88.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. Published May 15, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>. Accessed June 13, 2020.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(11):1791-805.
- McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):927-99.
- Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *Ecclinical Medicine*. 2020;24:100433.
- Yaya BCC, Aykac K, Ozsurekci Y, Ceyhan M. Characteristics and Management of Children With COVID-19 in a Tertiary Care Hospital in Turkey. *Clinical Pediatrics*. 2021;60(3):170-7.
- Türk MOK, Akkus CH, Atay G, Erdogan S, Cakir D, Sali E. Therapeutic plasma exchange (TPE) treatment in COVID-19 related Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) who admitted with acute abdomen clinic. *Jour Umraniye Pediatr*. 2021; 1(1):14-19.
- Kohli U, Lodha R. Cardiac Involvement in Children With COVID-19. *Indian Pediatrics*. 2020;57(15):936-940.
- Ozsurekci Y, Gürlevik S, Kesici S, Akca UK, Oygur PD, Aykac K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05631-9>.
- Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, Pluym CJV, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021; 180(2):307-22.
- Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115-28.
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-648.

# BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA KORONA VİRÜSÜN (COVID-19) ETKİSİ

## EFFECT OF CORONA VIRUS (COVID-19) IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Esma SELÇUK<sup>1</sup>, Hanan Waleed Muhamed AL-SAMMARRAIE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

**Cite this article as:** Selçuk E, Al-Sammarraie HWM. Effect of Corona Virus (COVID-19) in Kidney Transplant Recipients. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):73-78.

### Öz

Koronavirüs hastalığı (Covid-19), ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde bildirilen, sistemik bir solunum yolu hastalığıdır. Covid-19, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir pandemi ilan edilmiş ve dünya çapında yüz binlerce insanın ölümüne neden olmuştur. Covid-19, Wuhan şehrindeki hayvan pazarlarında ortaya çıkan, RNA beta koronavirüsü olan yeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'den (SARS-COV-2) kaynaklanmaktadır. İnsanlarda Covid-19, hava yoluyla kişiden kişiye bulaşan son derece bulaşıcı bir hastalıktır. Yaş kriteri olmaksızın insanları enfekte etme kabiliyetine sahip olan Covid-19, kronik rahatsızlıkları olan hastaların morbidite ve mortalitesinde ciddi bir etkiye sahiptir. Kronik olarak bağışıklık sistemi baskılanması nedeniyle genel popülasyona kıyasla böbrek nakli alıcılarında (KTR), Covid-19 ciddi komplikasyon riskini artırmaktadır. Covid-19'lu KTR'ler genel popülasyona benzer şekilde hafif, orta ve şiddetli olarak klinik belirtiler göstermektedir. Fakat daha ağır seyrinin olabileceği de literatürde mevcuttur. Covid-19'lu KTR'lerde immünsüpresif (IS) ilaçların kullanımının azaltılmasının yarar sağladığı görülmüştür. Antiviral kullanım etkisi ise kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Literatür verilerine göre Covid-19'lu KTR'lerde lenfopeni görülürken; IL-6 seviyesinde önemli ölçüde yükselme kaydedilmiştir. Aşı ve deney hayvanları çalışması ise literatürde henüz mevcut değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, KTR, ACE2 Enzimi

### Abstract

Coronavirus disease (Covid-19) is a systemic respiratory illness first reported in Hubei province of China in December 2019. Covid-19 was declared a global pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020, causing the deaths of hundreds of thousands of people worldwide. Covid-19 is caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2), the RNA beta coronavirus, that appears in animal markets in Wuhan city. In humans, Covid-19 is a highly contagious disease that is transmitted from person to person by air. Covid-19, which has the ability to infect humans without age criteria, has a serious impact on the morbidity and mortality of patients with chronic diseases. Due to chronic immune system suppression In kidney transplant recipients (CTR) compared to the general population, Covid-19 increases the risk of serious complications. CTRs with Covid-19 show clinical symptoms such as mild, moderate and severe similar to the general population. However, it is also available in the literature that it may have a more severe course. It has been observed that it is beneficial in reducing the use of immunosuppressive (IS) drugs in CTRs with Covid-19. The use of antiviral effects varies from person to person. According to the literature data, while lymphopenia was seen in CTRs with Covid-19, a significant increase in IL-6 level was recorded. Vaccine and experimental animal studies are not yet available in the literature.

**Keywords:** Covid-19, CTR, ACE2 Enzyme

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** esmaselcuk@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 18.01.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 25.03.2021

**ORCID IDs of the authors:** E.Ş. 0000-0002-1481-7834; H.W.M.A. 0000-0002-9687-1067

## Giriş

Covid-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral suşun enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Küresel bir salgına neden olmakta olan tek iplikçikli RNA virüsü SARS-CoV-2, genellikle solunum yoluyla kişiden kişiye bulaşmaktadır (1). SARS-CoV-2 viral zarfı, sivri uçlu spike adı verilen glikoproteinler içermektedir. Hedef hücreye girişte rol alan spike glikoproteinler S1 ve S2 olarak iki alt birimden oluşmaktadır. S1 proteini hedef hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanırken; alt birim S2 ise hücre zarı ile birleşir ve viral RNA'nın hedef hücre içine endositoz yoluyla alınımını sağlar (2-4).

Covid-19 enfeksiyonu tüm vücut sistemlerini güçlü bir şekilde etkilemektedir. Özellikle kronik hastalıkları olan bireylerde virüsün prognozunun çok daha kötü olduğu ve yüksek mortalite riski taşıdığı vurgulanmaktadır. Ayrıca Covid-19 enfeksiyonu mevcut kronik durumların şiddetlenmesine veya sistemlerde akut ve kronik komplikasyonlara da neden olmaktadır (2).

Covid-19'un ilk olarak akciğerlerle bağlantısı kurulmuş olsa da böbrekte bol miktarda bulunan ACE2 proteini, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun temel hedeflerinden birini oluşturmaktadır. Ayrıca ACE2 böbrekte akciğerde olduğundan çok daha yüksek düzeyde ifade edilmektedir (5).

Vücudumuzda hayati öneme sahip olan böbreklerimiz çeşitli sebeplerden dolayı fonksiyonlarını yerine getiremez bir duruma gelebilmektedir. Dünyada her yıl çok sayıda böbrek yetmezliği tanısı konulan hastaya, hastalığının son döneminde canlı vericiden veya kadavradan böbrek nakli gerçekleştirilmektedir. Nakil olan hastalarda böbreğin vücut tarafından reddedilmemesi için hastalara immün repressif (IS) ilaçlar verilmektedir. IS ilaçların kullanımı nedeniyle, ileri yaş (> 65 yaş), diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi önceden var olan komorbiditeler ve günümüz pandemisi Covid-19 böbrek nakli alıcıları (KTR'ler) dahil olmak üzere solid organ nakli (SOT) hastalarda ciddi komplikasyonlara ilişkin benzersiz bir risk oluşturmaktadır (6,7).

Derlememizde, mevcut literatürden yararlanarak KTR üzerine Covid-19 etkisinin genel popülasyona göre değerlendirilmesi gerçekleştirilecektir.

### KTR'lerde Epidemiyoloji

Covid-19'lu KTR'ler genel popülasyona benzer olarak hafif, orta ve şiddetli klinik belirtiler göstermektedir (6,7). KTR'ler ile ilgili yapılan bir çalışmada genel po-

pülasyonla karşılaştırıldığında ateşin daha az yaygın olduğu (%58) görülmüştür (8).

KTR'ler ile ilgili literatürün az olması nedeniyle, KTR'lerde Covid-19'un kuluçka dönemi ve üreme sayısı tam olarak bilinmemekte fakat genel popülasyona benzer olabileceği düşünülmektedir (9). Genel popülasyonda viral replikasyon tipik olarak semptomlardan 24-48 saat önce başlamakta ve semptom başlangıcından 3-5 gün sonra pik yapmaktadır (10,11). KTR'lerde ise genel popülasyonla karşılaştırıldığında viral yayılmanın 28 güne kadar uzayabileceği öne sürülmüştür (12).

Vaka tanımlarının heterojenliğine rağmen, çeşitli çalışmalarda KTR'lerde ciddi Covid-19 komplikasyonlarının insidansının genel popülasyona göre daha yüksek olabileceği görülmektedir (6,7,12,13). Amerika Birleşik Devletleri'nde genel popülasyonda teste tabi tutulan Covid-19 hastalarında %1-5 ölüm oranı görülürken, KTR'lerde erken ölüm oranı 3 haftada %28 olarak rapor edilmiştir (8). (Tablo1)

### Tanı ve Klinik Bulgular

Covid-19 hastaları için genellikle bir nazofaringeal çubukla toplanan üst solunum sekresyonlarının ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) analizi, tercih edilen mevcut tanı testidir. Bu test >% 99 spesifiktir, ancak duyarlılık hastalığın şiddetine, numune türüne ve test türüne göre değişiklik gösterebilir (17,18). Pereira ve ark. tarafından 2020 yılında ABD'de, 90 SOT alıcısı üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %8'inde başlangıçta üst solunum RT-PCR sonucunun negatif olduğu görülmüştür (6). Alt solunum yolu kanal örneklerinin ise pozitiflik oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen bu durum KTR hastaları için de geçerlidir (17,19).

Serokonversiyon, gelecekte yeniden geçirecek enfeksiyonlara karşı kesin bağışıklık kazandırmaktır (10,11) Serokonversiyon verileri bağışıklık sistemi baskılanmış böbrek nakli hastaları için şu anda mevcut değildir.

### Böbrek Tutulumu

Covid-19'lu genel popülasyonundan elde edilen veriler hastaların böbreklerinde çeşitli değişikliklerin meydana geldiğini göstermektedir. Bu değişikliklerden biri de nefrit ve Covid-19'lu hayatta olan ve vefat eden bireylerin böbreklerinde rastlanılmıştır (20,21). Covid-19'lu kritik hastalarda akut böbrek hasarının (AKI) yaygın olduğu ve hastaların yaklaşık %20 -40'ının bu nedenle yoğun bakıma kaldırıldığı bildirilmiştir (22). Genel popülasyondan bir vaka serisinde, vakaların >%40'ının proteinüri olduğu bildirmiştir (23).

Tablo 1 Böbrek Nakli Alıcılarında Covid-19 Hakkında Yayınlanmış Literatür Verileri

Çalışmalar	Akalin et al(8).	Columbia University Experience(9)	Nair et al (14).	Alberici et al(15).	Montagud-Marrahi et al(16)	Pereira et al(6).	Banerjee et al (7)
KTR sayı	36	15	10	20	33	46	7
Yaş	32-77	21-78	47-67	51-64	57±17	46-68	45-69
Erkek %	72	65	60	80	58	59	57.14
(DDKT') ler %	75	80	40	N/A	N/A	N/A	N/A
Medyan süre nakli	N/A	49 AY	1272-4592 gün	13 yıl	10.7yıl	6.64 yıl	1-31 yıl
Diyabet (%)	69	N/A	60	15	46	46	yok
Hipertansiyon (%)	94	N/A	100	85	64	N/A	14.28
Kardiyovasküler hastalık (%)	17	N/A	20	15	N/A	N/A	yok
Lenfosit tüketen indüksiyonu (%)	42	N/A	30±	N/A	N/A	N/A	14.28
Belirtiler							
Ateş (%)	58	87	70	100	N/A	70	42.85
Öksürük (%)	N/A	60	N/A	50	N/A	59	42.85
Dispne (%)	N/A	27	N/A	5	N/A	43	28.57
GI semptomları / ishal (%)	22	20	N/A	15	N/A	31	N/A
Miyalji (%)	36	13	N/A	5	N/A	24	N/A
Radyolojik kanıt pnömoni (%)	75	6	70	85	N/A	N/A	
Hastanede kalmayı gerektiren (%)	78	100	90	100	79	76	28.57
MV Gerektiren (%)	31	27	30	50	6	35	yok
AKI (%)	N/A	40	50	30	N/A	N/A	28.57
RRT gerektiren (%)	17	13	10	5	N/A	N/A	N/A
Tedavi							
IS yönetimi	Ant azaldığı (67%) Cnl azaldığı (17%)	Ant azaldığı (71%)	Ant azaldığı 100% 3-5ng / mL), prednizon devam etti.	IS iptal etti MP'nin başlangıcı Günlük 16 mg	MMF ve m-TORi tüm hastalarda azaldı lopinavir/ritonavir kullanıldığı prednizon 12-20 mg günlük	Ant azaldığı (% 88), veya Cnl azalma (% 18)	Aza75 mg günlük ve Pre 5 mg  Tac/MMF/ Pred MMF durdu 28.57%  Tac/Aza durdu  Tac dozu azaldığı
Hidroksiklorokin (%)	67	87	90	95	14	91	N/A
Azitromisin (%)	36	60	90	N/A	43	66	N/A
Antiviraller (%)	N/A	N/A	N/A	95	64	3	N/A
Tocilizumab (%)	6	7	N/A	30	36	21	N/A
Mortalite (%)	28	13	30	25	6	18	yok
Medan zamanı ölüm oranı (d)	14-18	N/A	N/A	15-19	N/A	N/A	yok

Ölen donör böbrek nakilleri (DDKT') ler, veri mevcut değil (N/A), Akut böbrek hasarı (AKI), Renal replasman terapi (RRT), immüno-supresyon (IS), kalsinörin inhibitörü (Cnl), tacrolimus (Tac), Mycophenolate mofetil (MMF), prednisolone(Pred) azathioprine(Aza), Antimetabolite(Ant), rapamisininin memeli hedefi ( m-TOR), mechanical ventilation (MV)



Covid-19'lu KTR'lerde, proteinürinin de AKI'ya benzer veya daha yüksek bir insidansa sahip olduğu görülmüştür (7). Bu verilerde, proteinürinin yeni olup olmadığı hakkında yeterli bilgi mevcut değilken, AKI'nın da hemodinamik değişikliklerde ikincil olarak mı yoksa SARSCoV-2'nin neden olduğu doğrudan enfeksiyon mu olduğu belirsizdir.

Covid-19'lu KTR'lerle ilgili bir vaka raporunda, ilginç olarak nakledilen böbrekte endotel hücrelerinin iltihaplandığı bildirilmiştir (24). Covid-19'un immünomodülatör olup olmadığı ve akut reddi tetikleyip tetiklemediği ise bilinmemektedir. Bununla birlikte, Covid-19 ile ilişkili gelişen sitokin salınım sendromu (CRS) tedavisinde kullanılan IS ilaçlarındaki bir azalma ile birlikte, KTR'lilerin akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'ye yatkın bir hale getirebileceği savunulmaktadır (25).

### Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistem (RAAS) İnhibitörleri

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin-reseptör blokerleri (ARB'ler)'nin ACE2 protein ifade düzeyini artırabileceğini ve böylece SARS-CoV-2 için hedef moleküllerin kullanılabilirliğini artırabileceğini ileri sürmektedir (26). Covid-19'lu hastalarda ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin zararlı olabileceğine dair düşünceler mevcuttur (27). Fakat bu durumun aksine RAAS ablukasının bazı faydalarının olabileceği de savunulmaktadır ve bu konuda çeşitli veriler geliştirilmektedir (28). Böylelikle, Covid-19 hastalarında RAAS blokajının durdurulması tavsiye edilmemektedir.

### İmmünsüpresyon Yönetimi

Solid organ nakli alıcılarında IS yönetiminin birincil amacı, vücut tarafından reddedilme riskini ortadan kaldırmaktır. KTR'lerde, ajanların uygun seçimi veya optimum dozajı çoğunlukla belirsiz kaldığı için IS ajanlarının yönetimi karmaşıktır.

Nakil klinisyenleri, KTR'lerdeki yaşamı tehdit eden diğer enfeksiyonların Covid-19'un yönetilmesini kanıtlar nitelikte olduğunu ve bu durumun genel olarak IS'de bir azalmayı içerdiği tahmin etmektedir (29).

Covid-19 komplikasyonlarının ve süper enfeksiyonların bağışıklığı aşırı bastırması, Covid-19'lu KTR'lerin IS yönetimlerini azaltmaları gerektiğini desteklemektedir.

Minimum O2 gereksinimi olan veya hiç olmayan hafif Covid-19'lu olan hastalar, hedef Cnl konsantrasyonlarının önceki hedeflerinin ~%75'ine düşürülmesinden ve mikofenolat veya azatioprin gibi antimetabolitlerin

de %50 oranında azaltılmasından faydalanabilirler. Orta-şiddetli hastalığı olanlar ise daha fazla azaltmadan yararlanabilir.

Hedef Cnl düzeyleri önceki değerlerin ~%25-%50'dir ve antimetabolitlerinin geçici olarak kesilmesinden yararlanabilmektedirler (6,7,13,14,30,3,32). Hafif-orta şiddette hastalığı olanlar ise steroid dozajı ideal olarak değiştirilmeden bırakılmalıdır.

ARDS veya mekanik ventilasyon gerektiren kritik hasta grubunda, bu uygulamayı destekleyecek yetersiz kanıt olmasına rağmen, CRS'yi baskılamak için int-ravenöz metilprednizolon veya hidrokortizon verilmesi düşünülmektedir (6,33).

### Spesifik Antiviral Önlemlerin Yönetimi

Genel popülasyondan elde edilen verilere göre ciddi Covid-19 enfeksiyonu olan hastalara, hastalığı geçi-rerek iyileşen bireylerin serum transfüzyonlarının verilmesi ile etkin bir tedavinin gerçekleştiği görülmektedir. Ancak KTR'ler veya diğer bağışıklığı baskılanmış hastalar için henüz böyle bir veri bulunmamaktadır (34).

Genel popülasyonda bir IL-6 antagonisti olan Tocilizumab, CRS'yi baskılamak amacıyla Covid-19'lu hastalarda kullanılmaktadır (35). Kontrolsüz şiddetli Covid-19 pnömonisi olan 21 hastada, tek doz 400 mg tosilizumab uygulanmasını takiben ateş, hipoksi ve erken ekstübasyonun daha hızlı çözülmesi ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir (36). Orta-şiddetli hastalığı ve yüksek IL-6 düzeyleri olan KTR'lerde, Tocilizumab ve diğer IL-6 blokerlerinin kullanılması ile değişken düzeyde tedavi başarısı elde edildiği göstermiştir (33).

KTR'lerde intravenöz immüno globulin, interferon, HCQ ve azitromisin gibi diğer ajanların kanıtlanmış bir yararı (ve potansiyel zararı) görülmemiş ve rutin kullanımları önerilmemiştir (37). Enfeksiyonla mücadelede işlevsel bir bağışıklık sistemi gerekli olsa da, bağışıklık tepkisini artırma rolü hala belirsizdir. Çeşitli vitaminler, besinler ve yardımcı faktörler bağışıklık fonksiyonunu artırmak için kullanılması önerilmektedir. Örneğin, çinko eksikliği olan hastalarda viral enfeksiyon riski daha yüksek olabilmektedir (38).

### Gelecekteki Denemeler ve Aşılar

KTR'lerde Covid-19 için klinik deneyler mevcut değildir. ABD ve Avrupa klinik araştırma veri tabanlarında ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ve <https://eudract.ema.europa.eu>) yapılan incelemede ise tümü gözlemsel olan yalnızca 10 adet çalışma yer almaktadır (39).

## Sonuç

Covid-19'lu KTR'ler genel popülasyona benzer şekilde hafif, orta ve şiddetli olarak klinik belirtiler göstermektedir. Fakat daha ağır seyrinin olabileceği de literatürde mevcuttur. Covid-19'lu KTR'lerde IS ilaçların kullanımının azaltılmasında yarar sağladığı görülmüştür. Antiviral kullanım etkisi ise kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Literatür verilerine göre Covid-19'lu KTR'lerde lenfopeni görülürken IL-6 seviyesinde önemli ölçüde yükselme kaydedilmiştir. Aşı ve deney hayvanları çalışması ise literatürde mevcut değildir.

## Kaynaklar

- Zhan Y Z. "Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome". GenBank Bethesda MD.2020.
- Gülbahar M, Gök Metin Z, Koronavirüs-19'un Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri, Türkiye Klinikleri Hemsirelik Bilimleri. 2020; 12:2,305-314.
- Hoffmann M et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor Cell.2020;4:S0092-8674.(20)30229-4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. Proc Natl Acad Sci . 2020.
- Hassanein Mohamed, Radhakrishnan Yeshwanter, Sedor John, Vachharajani Tushar, Vachharajani Vidula T, Augustine Joshua, Demirjian Sevag, Thomas George. COVID-19 and the kidney. Cleveland klinik journal of medicine. 2020;87:10.
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. Am J Transplant. 2020;20:1800–1808. doi:10.1111/ajt.15941
- Banerjee D, Popoola J, Shah S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. Kidney Int. 2020;97:1076–1082. doi:10.1016/j.kint.2020.03.018.
- Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med. 2020;382(25):2475-2477.
- Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. J Am Soc Nephrol. 2020;31:1150–1156. doi:10.1681/ASN.2020030375.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26:672–675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20:565–574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. Eur Urol. 2020;77:748–754. doi:10.1016/j.eururo.2020.03.039.
- Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loínaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. Am J Transplant. 2020;20:1849–1858. doi:10.1111/ajt.15929.
- Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. Am J Transpl. 2020;20(7):1819-1825.
- Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. Kidney Int. 2020;97(6):1083-1088.
- Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa JV, et al. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single centre cohort of kidney recipients. Am J Transpl. 2020;May 5. https://doi.org/10.1111/ajt.15970.
- 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. doi:10.1056/NEJMc2001737
- Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1443. doi:10.1136/bmj.m1443.
- Wang X, Tan L, Wang X, et al. Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2 detection in 353 patients received tests with both specimens simultaneously. Int J Infect Dis. 2020;94:107–109. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.023.
- Fontana F, Alfano G, Mori G, et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. Am J Transplant. 2020;20:1902–1906. doi:10.1111/ajt.15935.
- Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. 2020;98:219–227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020;323:2052–2059. doi:10.1001/jama.2020.6775.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97:829–838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task - Authors' reply. Lancet. 2020;395:e100. doi:10.1016/S0140-6736(20)31185-5
- Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. J Exp Med. 2020;217:e20200678. doi:10.1084/jem.20200678.
- Soler MJ, Barrios C, Oliva R, et al. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. Curr Hypertens Rep. 2008;10:410–414. doi:10.1007/s11906-008-0076-0.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020;8:e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:1653–1659. doi:10.1056/NEJMsr2005760.
- Fishman JA. The immunocompromised transplant recipient and SARSCoV-2 infection. J Am Soc Nephrol. 2020;31:1147–1149. doi:10.1681/ASN.2020040416.
- Zhong Z, Zhang Q, Xia H, et al. Clinical characteristics and immunosuppressant management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2020;20:1916–1921. doi:10.1111/ajt.15928.
- Meziyerh S, Zwart TC, van Etten RW, et al. Severe COVID-19 in a renal transplant recipient: a focus on pharmacokinetics. Am J Transplant. 2020;20:1896–1901. doi:10.1111/ajt.15943.
- Marx D, Moulin B, Fafi-Kremer S, et al. First case of COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with belatacept. Am J Transplant. 2020;20:1944–1946. doi:10.1111/ajt.15919.
- Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, et al. Managing COVID-19 in renal transplant recipients: a review of recent literature and case supporting corticosteroid-sparing immunosuppression. Pharmacotherapy. 2020;40:517–524. doi:10.1002/phar.2410
- Zhang L, Pang R, Xue X, et al. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. Aging (Albany NY). 2020;12:6536–6542. doi:10.18632/aging.103102

35. Zhang S, Li L, Shen A, et al. Rational use of tocilizumab in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Clin Drug Investig.* 2020;1–8. doi:10.1007/s40261-020-00917-3.
36. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:10970–10975. doi:10.1073/pnas.2005615117.
37. Gleeson SE, Formica RN, Marin EP. Outpatient management of the kidney transplant recipient during the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15:892–895. doi:10.2215/CJN.04510420
38. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, et al. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr.* 2019;10:696–710. doi:10.1093/advances/nmz013.
39. Kataria Ashish, Yakubu Idris, Winstead Ryan, Gowda Madan, and Gupta Gaurav. MD2COVID-19 in Kidney Transplantation: Epidemiology, Management Considerations, and the Impact on Kidney Transplant Practice Transplantation DIRECT. 2020. ISSN: 2373-8731 DOI: 10.1097/TXD.0000000000001031



# COVID-19: ANTİVİRAL TEDAVİ

## COVID-19: ANTIVIRAL TREATMENT

Gülruhsar YILMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Cite this article as:** Yılmaz G. COVID-19: Antiviral Treatment. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):79-85.

### Öz

Aralık 2020'de Çin'in Wuhan eyaletinde bildirilen vakalar birkaç ay içinde tüm dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonu pandemisi ilan edilmiştir. İlk vakaların görülmeye başlanmasından itibaren klinik pratikte kullanılan bazı ilaçlar yeniden konumlandırılarak COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Konuyla ilgili çok sayıda makale hakem değerlendirmesi olmadan yayınlanmış, ciddi bir bilgi kirliliği ortaya çıkmıştır. Dünyada pandemi ilan edildiği tarih itibarıyla ülkemizde de ilk koronavirüs enfeksiyonu olan hasta bildirilmiştir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi doğrultusunda yeniden konumlandırılan ajanlar antiviral etki amacıyla tedavide kullanılmıştır. Hidroksiklorokin, favipiravir ve remdesivir kullanılan antiviral ajanlardır. Son zamanlarda monoklonal antikolar klinik pratikte yer almaya başlamıştır. Bu yazıda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun antiviral tedavisinde pandemi sürecinde kullanılan ilaçlar gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, antiviral, tedavi

### Abstract

The cases reported in Wuhan province in China in December 2020 spread all over the world within a few months, and the SARS-CoV-2 infection pandemic was declared by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. Since the first cases were seen, some drugs used in clinical practice have been repurposed and started to be used in the treatment of COVID-19. Many articles on the subject have been published without peer review, and a serious information pollution has emerged. As of the date the pandemic was declared in the world, the first patient with coronavirus infection was reported in our country. Repurposed agents like hydroxychloroquine, favipiravir and remdesivir have been used in treatment for antiviral effects in accordance with the Ministry of Health's COVID-19 Guideline and international literature in our country. Recently, monoclonal antibodies have started to take place in clinical practice. In this article, the drugs used in the antiviral treatment of SARS-CoV-2 infection during the pandemic process are reviewed.

**Keywords:** COVID-19, antiviral, therapy

### Giriş

Aralık 2020'de Çin'in Wuhan eyaletinde bildirilen vakalar birkaç ay içinde tüm dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS-CoV-2 enfeksiyonu pandemisi ilan edilmiştir. İlk vakaların görülmeye başlanmasından itibaren klinik

pratikte kullanılan bazı ilaçlar yeniden konumlandırılarak COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1). Dünyada pandemi ilan edildiği tarih itibarıyla ülkemizde de ilk koronavirüs enfeksiyonu olan hasta bildirilmiştir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Rehberi ve literatür doğrultusunda yeniden konumlandırılan ajanlar antiviral etki amacıyla tedavide kulla-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** ruhsar6@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 25.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 05.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** G.Y. 0000-0001-5878-4301

nılmıştır (2). Bu yazıda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun antiviral tedavisinde pandemi sürecinde kullanılan ilaçlar gözden geçirilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde hastalığın dönemi, kullanılan ajanlar açısından belirleyici olmaktadır. Hastalıkta evreleri kesin sınırlarla ayırmak mümkün olmamakla birlikte 1. evre 7. güne kadar olan dönem olup erken enfeksiyon evresi, 2. evre 8-14. günler arasında pulmoner faz evresi, 3. evre 14. günden sonra ve hiperinflamasyon fazı olarak tanımlanmıştır (3). Erken enfeksiyon evresi antiviral tedavilerin etkili olacağı dönemdir.

Pandemi sürecinde çok sayıda yeniden konumlandırılan ilaç antiviral amaçla kullanılmıştır. Bunlar, virüsün hücreye giriş ve replikasyon fazına etkili olabileceği düşünülen ajanlardır (1).

### Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HQ) in vitro çalışmalarda SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği rapor edilen normal koşullarda sıtma tedavisinde kullanılan bir ajandır (4-8). Proteaz enzimine afinite, asidik ortamları bazik hale çevirerek replikasyonun inhibe edilmesi ve sitokin salınımını engelleyebileceği hipotezi etki mekanizmaları olarak bildirilmiştir (7,9,10). SARS-CoV-2'nin hücre içine girişinde ACE-2 ve TMPRSS2 reseptörlerinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Hidroksiklorokin TMPRSS2 varlığında virüsün hücre içine girişini engelleyemediği daha sonra yapılan çalışmalarda rapor edilmiş, insanda akciğer hücrelerinde TMPRSS2 reseptörleri bulunduğu için ilacın etkinliği ile ilgili soru işaretleri gündeme gelmiştir (11,12). Maisonnasse ve arkadaşları tarafından makaklarda yapılan bir çalışmada HQ'nun SARS-CoV-2 enfeksiyonunda doz, kullanıldığı dönem, azitromisinle kombine kullanımdan bağımsız olarak viral klirens, radyolojik düzelme ve klinik iyileşme üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (12).

Klinik çalışmalar sonlanıncaya dek olan süreçte Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından HQ kullanımına acil onay verilmiş, HQ ülkelerin bir kısmında klinik çalışmalar kapsamında bir kısmında rutin olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu profilaksisi ve tedavisinde kullanılmıştır (13).

Oral yolla kullanıldığında HQ'nun biyoyararlanımı %80 civarındadır (14,15). Çalışmalarda farklı dozlarda kullanılmıştır. Yao ve arkadaşlarının önerdiği doz ilk gün 2 x 400 mg yükleme takiben 2 x 200 mg idame şeklindedir (7). Ülkemiz de dahil çoğu yerde bu dozlarda kullanılmıştır. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması ile ilgili yeterli veri bulun-

mamaktadır. İstenmeyen etkileri değerlendirildiğinde en önemlisi QT aralığında uzamaya neden olmasıdır (14). Bir diğer yan etkisi retinal toksisite olarak bildirilmiştir (9,16). Miyopati, rabdomiyoliz, mide bulantısı, ishal ve karaciğer fonksiyon bozukluğu bildirilen diğer istenmeyen etkilerdir (17).

Hidroksiklorokin etkinliğini değerlendiren iki büyük çalışmadan ilki "Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY)" çalışmasıdır. Bu çalışmada primer sonlanım noktası 28. gün mortalitesi olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre mortalite HQ alan grupta %27 kontrol grubunda %25 olarak bulunmuştur (p=0.15) (18). İkinci çalışma Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yürütülen Solidarity olup 30 ülkeden 450 hastane bu çalışmaya katılmıştır. Bu çalışmada da HQ uygulanan grup ile kontrol grubu arasında mortalitenin farklı olmadığı bildirilmiştir (p=0.23) (19). Sonuçta RECOVERY çalışmasında Haziran 2020, Solidarity çalışmasında Temmuz 2020 itibarıyla HQ tedavi koluna hasta alımı durdurulmuştur. Hidroksiklorokin oksijen ihtiyacı, mortalite, mekanik ventilatör (MV) ihtiyacı, viral klirens, klinik iyileşme ve hastanede kalış süresi üzerine etkisini inceleyen randomize kontrollü çalışmaların çoğunda herhangi bir etki saptanmamıştır (20-26). Salgının başında düşük sayıda hasta içeren üç çalışmada ise etkili olduğu bildirilmiştir (27-29).

Farklı çalışmaların değerlendirildiği meta-analizlere bakıldığında çoğunda etkisiz olarak rapor edilmiştir (30-41). Temas sonrası profilakside de HQ etkisiz bulunmuştur (42,43). FDA acil kullanım onayını 15 Haziran 2020'de iptal etmiş 1 Temmuz 2020'de kardiyak yan etkileri nedeniyle kullanımına karşı görüş bildirmiştir (44,45).

Sonuç olarak in vitro etkinliği nedeniyle yeniden konumlandırılarak kullanılan HQ SARS-CoV-2'ye bağlı enfeksiyonda tedavi ve temas sonrası profilakside etkin görünmemektedir.

### Favipiravir

Favipiravir influenza tedavisinde kullanılan bir antiviral ajandır (46). İlk olarak Wuhan'da kullanılmıştır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Rehberinde tedavide önerilen ilaçlardandır (2). Favipiravir başlıca Ebola ve influenza A'ya karşı antiviral etkinliği olan bir RNA polimeraz inhibitörüdür (46-49). İn vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkin olduğu rapor edilmiştir (5,6,50,51).

Oral yolla kullanıldığında biyoyararlanımı %95 civarında olan favipiravir başlıca böbrekler yoluyla elimine edilmektedir. Karaciğerde CYP2C8 enzimini bloke etmesi nedeniyle bu enzimle metabolize olan ilaçların

serum düzeyinde artışa yol açabilmektedir (52). Karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan olgularda doz ayarlaması ile ilgili ek öneri bulunmamaktadır (53). Kullanım dozu genellikle 12 saatte bir 1600 mg yükleme dozu sonrası 12 saatte bir 600 mg şeklindedir. Ancak bu dozun SARS-CoV-2'yi inhibe etme açısından yetersiz olabileceği rapor edilmiştir (54). Tayvan'da 63 doğrulanmış COVID-19 olgusunun dahil edildiği bir çalışmada yükleme dozu 45mg/kg/gün dozunun altında ise yedinci gündeki klinik iyileşmenin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (55). Favipiravirin en sık yan etkisi hiperürisemi olarak rapor edilmiştir (56). Diğer yan etkileri karaciğer enzimleri ve trigliserid düzeylerinde artış, anemi, lökopeni, nötropeni ve diyare şeklindedir. Gebelikte kullanımı önerilmez. Tedavinin bitmesinden itibaren bir hafta süreyle her iki cins için kontrasepsiyon önerilmektedir (57).

Favipiravirin semptomlar başladıktan sonraki 7 gün içinde uygulandığı açık etiketli, kontrollü bir çalışmada viral klirens zamanının daha kısa ( $p=0.0026$ ) ve bilgisayarlı tomografide düzelme oranının daha fazla olduğu ( $p=0.004$ ) bildirilmiştir (58). Kocayigit ve arkadaşları tarafından yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında yapılan bir diğer çalışmada favipiravir, lopinavir/ritonavir ile karşılaştırılmış favipiravir tedavisi uygulanan hasta grubunda YBÜ'de yatış süresinin anlamlı derecede daha kısa olduğu rapor edilmiştir ( $p=0.010$ ) (59). Rusya'da yapılan çok merkezli, açık etiketli, randomize kontrollü bir çalışmada SARS-CoV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitif orta derecede pnömoni olgularına favipiravir uygulanmıştır. Beşinci günde viral klirens oranının kontrol grubuna göre daha fazla ( $p=0.018$ ), ateş düşme süresinin kontrol grubuna göre daha kısa ( $p=0.007$ ) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada 10. gün viral klirens ve 15. gün BT bulgularında düzelme açısından favipiravir grubuyla kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Yan etki açısından her iki grup arasında fark olmadığı rapor edilmiştir (60). Chen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, randomize kontrollü, açık etiketli çalışmada 18 yaş üzerinde ve semptom başlangıcından itibaren 12. günün içinde olan 116 vaka ile 120 kişiden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre orta ciddiyette hastalığı olanlarda 7. gün klinik iyileşme oranı daha fazla ( $p=0.0199$ ), ateşin normale dönmesi ve öksürükte düzelme daha kısa sürede ( $p<0.0001$ ) olmuştur. Ancak oksijen desteği, MV ihtiyacı, YBÜ'ye kabul, mortalite ve tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde 7. günde klinik düzelme oranları açısından favipiravir tedavisi alan grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada favipiravir grubunda ürik asit düzeyindeki artış kontrol grubuna göre daha fazla oranda (%13.8 vs %2.5) saptanmıştır (61).

Favipiravir viral klirensde gecikme olan (ortalama 61 gün) 8 olguya verilmiş, olguların 7'sinde 6. gün viral klirens sağlandığı bildirilmiştir (62). Mekanik ventilasyon uygulanan 13 hastada yapılan prospektif bir çalışmada inflamatuvar yanıtın kısmen kontrol altına alındığı rapor edilmiştir (63).

Favipiravirin erken veya geç kullanımı Doi ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif, randomize bir çalışmada araştırılmıştır. Çalışmaya 16 yaş üzerinde asemptomatik veya hafif COVID-19 olguları dahil edilmiştir. Otuz altı vakaya birinci gün, 33 vakaya 6. gün favipiravir tedavisi verilmiştir. Altıncı gün viral klirensin erken tedavi başlanan grupta daha yüksek oranda (%66.7 vs % 56.1, HR: 1.416, %95 GA: 0.764 - 2.623) olduğu bildirilmiştir (64). Lou ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada favipiravir tedavisi alan 10 olgu darunavir/kobisistat veya arbidol+ inhale interferon- $\alpha$  alan hastalarla karşılaştırılmış, 14. günde viral klirens ve klinik iyileşme süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir (6).

Favipiravirin kullanıldığı ülkeler İtalya, Japonya, Rusya, Ukrayna, Özbekistan, Moldova, Kazakistan, Bangladeş, Mısır, Hindistan ve Türkiye'dir (54). Favipiravirin COVID-19 tedavisinde kullanımı ile ilgili daha fazla sayıda hasta içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Remdesivir

Remdesivir adenosin nükleozid analogudur. RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi için substrat gibi davranarak zincirin sonlanmasına neden olur. İn vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkin olduğu gösterilmiştir (65,66) Doz ilk gün 200 mg IV yükleme dozunu takiben günde 100 mg idame şeklindedir ve IV olarak kullanılmaktadır. Her doz 30-120 dakikada infüzyon şeklinde verilmelidir. Kullanım süresi MV ya da ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO)'da olmayan hastalar için 5 gün, 5 günde klinik iyileşme gözlenmeyen hastalar için 10 gün, MV veya ECMO uygulananlar için 10 gündür (67,68).

Böbrek yetmezliği açısından eGFR < 30 mL/dakika olan hastalarda önerilmemektedir (69). Bilinen hipersensitivite reaksiyonu varsa kullanımı kontrendikedir. İnfüzyon ilişkili klinik reaksiyonlar hipotansiyon, bulantı, kusma, terleme ve titreme olarak bildirilmiştir. Ciddi yan etkileri ALT'de artış, karaciğer toksisitesi ve major sinus bradikardisi şeklindedir (68).

Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından düzenlenmiş olan çift kör placebo kontrollü çalışmaya SARS-CoV-2 PZR pozitif ve oksijen saturasyonu %94'ün altında olan olgular dahil edilmiştir. Remde-

sivir grubunda 541, plasebo grubunda 521 kişi yer almış 29. gün mortalitesi remdesivir ve plasebo gruplarında sırasıyla %11.4 ve %15.2 olarak saptanmıştır (HR:0.73; 0.52-1.03). Aynı çalışmada ortalama klinik iyileşme zamanı remdesivir grubunda daha kısa bulunmuştur (10 güne karşı 15 gün,  $p<0.001$ , 1.29;1.12-1.49). İstenmeyen etkiler olarak glomeruler filtrasyon hızında azalma, Hb ve lenfosit sayısında düşme, respiratuar yetmezlik, anemi, ateş, hiperglisemi, kreatinin ve glukozda artış tespit edilmiştir (70). Wang ve arkadaşları tarafından yapılan ciddi COVID-19 olgularının dahil edildiği çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada 158 olguya remdesivir, 79 olguya plasebo uygulanmış, kantitatif PZR ile üst solunum yolu ve alt solunum yolu örneklerinde viral yükün etkilenmediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada klinik iyileşme süresi ve 28. gün mortalite oranları açısından gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. İstenmeyen etkiler olarak konstipasyon, hipoalbuminemi, hipokalemi, anemi, trombositopeni ve total bilirubin artışı rapor edilmiştir (71)

Açık etiketli randomize kontrollü bir çalışma olan Solidarity çalışmasında hastanede yatan COVID-19 olgularından 2473'ü remdesivir 2708'i plasebo almış, mortalite açısından arada anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (19). Spinner ve arkadaşlarının çalışmasında remdesivir alan grup 5 gün ve 10 gün olmak üzere iki gruba ayrılmış, kontrol grubu ile remdesivir alan iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir (72). Aynı çalışmada 5 gün remdesivir alan grupta 11. günde klinik iyileşme oranı daha yüksek bulunmuş ( $p=0.02$ ), 10 gün alan grupta fark saptanmamıştır. Remdesivir, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) tarafından COVID-19 tedavisinde 25 Haziran 2020'de ilk onaylanan ilaç olmuştur (73). Discovery çalışmasının Avrupa ayağı olan EU-RESPONSE projesinde 776 hastanın 389'u remdesivir, 387'si standart bakım almış, iki hafta sonra tedavinin etkinliği değerlendirilmiş ve veri güvenliği izleme komitesi tarafından etkinliği ile ilgili bir kanıt olmadığından 27 Ocak 2021'de çalışmaya hasta dahil edilmesi durdurulmuştur (74).

Şubat 2021'de yayınlanan Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) rehberine göre remdesivir hastanede yatan ciddi COVID-19 hastalarında önerilmektedir. Stokların sınırlı olması da dikkate alınarak remdesivirin ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) ya da MV desteği alan olgulardan ziyade oksijen tedavisi alan ciddi COVID-19 hastalarında daha faydalı olabileceği değerlendirilmiştir (75). DSÖ 20 Kasım 2020'de Solidarity çalışması ve üç diğer randomize kontrollü çalışma sonuçları dikkate alındığında remdesivir kullanımının mortalite, MV

ihtiyacı ve iyileşme süresine etkisinin olmadığı gerekçesiyle remdesivir kullanımına karşı görüş yayınlanmıştır (76). Sonuçta remdesivir konusunda da farklı öneriler bulunmaktadır.

### Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorlar içerisinde bamlanivimab (LY-CoV555), bamlanivimab + etesevimab, carisimivab + imdevimab, gibi ilaçlar yer almaktadır. Bamlanivimab virüsün spike proteininin reseptör bağlayan kısmına bağlanan Ig G1 monoklonal antikordur. LY-CoV555 monoklonal antikor organ yetmezliği olmayan COVID-19 tanılı hastanede yatan hastalarda remdesivirle birlikte kullanıldığında etkili bulunmamıştır (77). Birçok araştırmacı LY-CoV555'in hastalığın erken döneminde ayaktan hastalarda kullanılması görüşünü savunmaktadır. Gottlieb ve arkadaşları tarafından yürütülen randomize bir klinik çalışmada, bamlanivimab farklı dozlarda kullanılmış ve viral yükte belirgin azalma olmadığı belirlenmiştir (78). Chen ve arkadaşları tarafından ayaktan başvuran COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada, LY-CoV555 alan grupta hastaneye yatış ve acil başvurusu %1.6, plasebo grubunda %6.3 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (79). Gottlieb ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın "post hoc analizinde" bamlanivimab 700 mg alan 65 yaş veya üzerinde veya vücut kitle indeksi 35 ya da daha fazla olan hastalarda hastaneye yatış oranı %2.7, plasebo grubunda %13.5 olarak bildirilmiştir. Ancak bamlanivimab alan hastalarda farklı dozlara göre %7.1 ile %11.3 arasında dirençli varyantların ortaya çıktığı, bu oranın plasebo grubunda %4.8 olduğu rapor edilmiştir (78). IDSA ayaktan COVID-19 olgularında bamlanivimab tedavisinin rutin kullanımını önermemektedir. Hastaneye yatan ciddi COVID-19 hastalarında da bamlanivimab monoterapisine karşı görüş bildirmiştir. Amerika İlaç ve Gıda Kurumu (FDA) tarafından tanımlanan artmış risk olan olgularda bilgilendirilmiş onam alınarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (75).

Etesevimab da bamlanivimab gibi virüsün spike proteininin reseptör bağlayan kısmına bağlanan Ig G1 monoklonal antikordur. Bamlanivimab için erken kullanım izni 10 Kasım 2020'de etesevimab için 9 Şubat 2021'de verilmiştir (80). Bamlanivimab ve etesevimab kombinasyonu hafif ve orta şiddetteki COVID-19'da yüksek riskli ya da hastaneye yatış gereken olgularda acil onay almıştır. Acil kullanım onayında "yüksek risk" takip eden kriterlerden birinin olması olarak tanımlanmıştır: Vücut kitle indeksi  $\geq 35$ ; kronik böbrek hastalığı; diyabet; immünsupresif hastalık; yaş  $\geq 65$ , yaş  $\geq 55$  olan hastada kardiyovasküler hastalık veya hipertansiyon veya KOAH ya da kronik respiratuar hastalık varlığı (80). İkili tedavi 65 yaş veya üzeri ve

VKİ 35 ya da üzeri olan hasta grubunda viral yük ve hastaneye yatış üzerine etkili bulunmuştur. İkili tedavi alan olgularda dirençli varyantların plaseboya göre daha az oranda ortaya çıktığı bildirilmiştir (%1'e karşı %4.8). Ancak Güney Afrika ve Brezilya varyantlarına etkisiz olduğu rapor edilmiştir (81). Kombinasyonun aynı IV infüzyonun içinde eş zamanlı verilmesi önerilmektedir. Bamlanivimab 700 mg, etesivimab 1400 mg olarak kullanılmaktadır. Infüzyon zamanı kullanılan doza göre farklılık göstermektedir ve yavaş infüzyon önerilmektedir. Renal yetmezlik ve hafif hepatik yetmezlikte doz ayarı önerilmez. Yan etkiler infüzyon sırasında ve tamamlandıktan sonraki bir saat izlenmelidir. Infüzyon ilişkili ateş, titreme, hipotansiyon, anjiödem, boğaz iritasyonu, ürtiker dahil raş, kaşıntı, myalji ve başdönmesi görülebilen yan etkiler arasındadır. Anafilaksi dahil ciddi hipersensitivite reaksiyonu görülebilir. Tedavinin mümkün olduğu kadar erken dönemde ideal olarak 5 günden önce başlaması önerilmektedir. Ancak 8-10 güne dek etkili olabilir (80).

Casirivimab ve imdevimab (Regeneron) spesifik olarak SARS-CoV-2 spike bölgesini bloke etmeye üzere geliştirilmiş iki monoklonal antikordur. Ciddi hastalığa ilerleme ya da hastaneye yatma riski olan hafif ve orta şiddetteki COVID-19 hastalarında kullanılmak üzere 21 Kasım 2020'de FDA tarafından onay almıştır (82). Casirivimab 1200 mg ve imdevimab 1200 mg birlikte infüzyon şeklinde verilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarı yoktur. Karaciğer yetmezliği ile ilgili veri yoktur. Hasta yan etkiler açısından infüzyon süresince ve sonrasında bir saat izlenmelidir. Infüzyon ilişkili olarak ateş, titreme, bulantı, baş ağrısı, bronkospazm, hipotansiyon, anjiödem, boğaz iritasyonu, ürtiker dahil raş, bulantı ve baş dönmesi görülebilir. Ciddi hipersensitivite reaksiyonları veya anafilaksi diğer yan etkileri arasındadır (82).

## Sonuç

Pandeminin başından itibaren çok sayıda ilaç adayı COVID-19 tedavisinde denenmiştir. Bu ilaçlardan bir kısmı farklı endikasyonlarda onaylı olup yeniden konumlandırılarak kullanılmıştır. Mevcut bilgilerle SARS-CoV-2 virüsüne etkinliği yüksek kanıt düzeyiyle gösterilmiş antiviral bir ajan yoktur ancak tüm dünyada çalışmalar devam etmektedir. Monoklonal antikorlar umut vadetmekte olup bu konuda da bilimsel araştırmalar sürmektedir.

## Kaynaklar

1. Fragkou PC, Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Moschopoulos CD, Lescure FX, Janocha H, et al. Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. *CMI* 2020;26(8):988-98.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi. [İnternet]. [cited 22 March 2021] Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/390610/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>.
3. Siddigi J, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-7.
4. Liu J, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect* 2020 Mar 4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028
5. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30(3):269-71.
6. Lu CC, Chen MY Wan-Shin L, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc* 2020;83(6):534-6. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318
7. Yao X, Ye F, Zhang Z, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;40(5):416-37.
8. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy* 2020. doi: 10.1002/phar.2398
9. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:155-66.
10. Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, et al. Clinical impact of the presence of macrophages in endomyocardial biopsies of patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017;19(4):490-8.
11. Hoffmann H, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, Kaul A, Kline-Weber H, Krüger N, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-cov-2. *Nature* 2020;585(7826):588-90. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2575-3>
12. Maisonnasse P, Guedi J, Contreas V, Behillil S, Solas C, Marlin R, et al. Hydroxychloroquine against SARS-cov-2 infection in non-human primates. *Nature* 2020;585(7826):584-7 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2558-4>
13. Letter to Dr Rick Bright re: request for Emergency Use Authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 coronavirus disease. Published March 28, 2020. [İnternet]. [cited 22 March 2021] Available from: <https://www.fda.gov/media/136534/download>
14. Tecen-Yücel K, Kara E, Demirkan K, Ünal S. Covid-19 tedavisinde hidroklorokin kullanımı. *FLORA* 2020;25(3):283-91.
15. Furst DE. Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus* 1996;(Supp 1):S11-5.
16. Stokkermans TJ, Goyal A, Bansal P, Trichonas G. Chloroquine And Hydroxychloroquine Toxicity. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC, 2020.
17. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* 2020;369:m1432
18. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multicentre, randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
19. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.



20. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014
21. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial *BMJ*. 2020 May 14;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849.
22. Abd-El Salam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Mohammed A, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1635-1639. doi: 10.4269/ajtmh.20-0873.
23. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207.
24. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165-2176. doi:10.1001/jama.2020.22240
25. Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, Kvale D, Olsen IC, Rueegg CS. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nat Commun* 2020;11(5284) <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19056-6>
26. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias a, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa100929>
27. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S et al. Efficacy of hydrochloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized trial; 2020: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>
28. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(4):322-325. doi: 10.1093/jmcb/mjaa014.
29. Chen L, Zhang ZY, Fu JG, Feng ZP, Zhang SZ, Han QY, et al. Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. *Medrxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20136093.t>
30. Mega TA, Feyissa TM, Boshu DD, Goro KK, Negera GZ. The Outcome of Hydroxychloroquine in Patients Treated for COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J* 2020;4312519. doi: 10.1155/2020/4312519.
31. Chandrasekar VT, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Jacob Manteuffel J, et al. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection *J Med Virol*. 2021;93(2):775-785. doi: 10.1002/jmv.26302.
32. Das RR, Behera B, Mishra B, Naik SS. Effect of Chloroquine and Hydroxychloroquine on COVID-19 Virological Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *Indian J Med Microbiol* 2020;38:265-76.
33. Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Clin Drug Investig*. 2020 (7):591-601. doi: 10.1007/s40261-020-00927-1
34. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med* 35(11):3308–14 DOI: 10.1007/s11606-020-06146-w
35. Maraolo AE, Grossi A. Safety of hydroxychloroquine for treatment or prevention of SARS-CoV-2 infection: A rapid systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(1):31-6. doi: 10.1002/iid3.374.
36. Hong TS, Gonzalez J, Nahass RG, Brunetti L. Impact of Hydroxychloroquine on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy* 2020;8(4):208. doi: 10.3390/pharmacy8040208.
37. Pathak SK, Salunke AA, Thivari P, Pandey A, Nandy K, Ratna HVK, et al. No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):1673-80. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.033.
38. Shamsirian A, Hessami A, Heydari K, Alizadeh-Navaei R, Ebrahimzadeh MA, Yip GW, et al. The Role of Hydroxychloroquine in COVID-19 Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Acad Med Singap* 2020;49:789-800 DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2020370
39. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:589-96
40. Ullah W, Abdullah HM, Roomi S, Sattar Y, Almas T, Gowda SN, et al. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res*. 2020;12(8):483-491. doi: 10.14740/jocmr4233.2(8)
41. Zang Y, Han X, He M, Shi J, Li Y. Hydroxychloroquine use and progression or prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020:1–8. doi: 10.1007/s00210-020-01964-5. 483-491
42. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Eng J Med* 2020;383:517-25.
43. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebe C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:417-27. DOI: 10.1056/NEJMoa2021801
44. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine [Internet] [cited 20 March 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/media/138945/download>
45. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. [Internet] [cited 20 March 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
46. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*. 2013;100(2):446-54.
47. Oestereich L, Lüdtke A, Wurr S, Rieger T, Muñoz-Fontela C, Günther S. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res*. 2014;105:17-21.
48. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med*. 2016;13(3):e1001967.
49. Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, et al. Favipiravir for children with Ebola. *The Lancet*. 2015;385(9968):603-4.
50. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D Pui K, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-cov-2 replication in vitro. *Antiviral Research* 2020;178:104786. Doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786
51. Shannon, A., Selisko, B., Le, N.T.T, Huchting, J., Touret, F., Piorkowski, G., et al.,(2020) Favipiravir strikes the SARS-cov-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase *Nat Commun*. 2020;11(1):4682. doi: 10.1038/s41467-020-18463-z.
52. Toyama Chemicals. Summary of Product Characteristics of Avigan. [Internet] [cited 17 Dec 2020]. Available from: [https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB\\_MI-aKnIwstzwv](https://www.cdc.gov.tw/File/Get/ht8jUiB_MI-aKnIwstzwv),
53. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, et al. Ebola 345 Virus infection: Review of the phar-

- macokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(8):907-23.
54. Kaya E, İnkaya AÇ, Demirkan K, Ünal S. COVID-19 Tedavisinde Favipiravir Kullanımı. *FLORA* 2021;26(1):1-11. doi: 10.5578/flora.20219901
  55. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, Saiyarin J. Real-world Experience with Favipiravir for Treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a Multi-center Observational Study. *Medrxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20133249>
  56. Kumagai Y, Murakawa Y, Hasunuma T, Aso M, Yuji W, Sakurai T, et al. Lack of effect of favipiravir, a novel antiviral agent, on QT interval in healthy Japanese adults. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(10):866-74.
  57. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the Deliberation Results Avigan, Japan. Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau. [Internet] [cited 17 Dec 2020]. Available from: [www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf](http://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf).
  58. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1192-8.
  59. Kocayigit H, Özmen Süner K, Tomak Y, Demir G, Yaylacı S, Dheir H, et al. Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):454-459. doi: 10.1111/jcpt.13305.
  60. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1176. doi: 10.1093/cid/ciaa1176.
  61. Chen C, Huang J, Cheng Z, Zhang Y, Cheng Z et al. (2020). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [online]. *Medrxiv preprint* doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
  62. Fu D, Cao R, Zhao L, Li W, Zhong W, Wen J. Oral favipiravir for patients with delayed SARS-CoV-2 viral RNA clearance: a case series. *Critical Care*. 2020;24(1):578.
  63. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Domi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Critical Care* 2020;24(1):413.
  64. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64(12):e01897-20.
  65. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* 2018;9(2):e00221-18; DOI: 10.1128/mBio.00221-18
  66. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020;585 273–5. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>
  67. National Health Institute COVID-19 Treatment Guidelines. [Internet] [cited 22 March 2021]. Available from: [www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf](http://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf).
  68. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2021 App Version 4.2.15. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS., Pavia AT, Black D, Boucher H, Freedman DO, Kim K, Schwarz BS (Editors). Last content update: 24 Mar 2021.
  69. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhat-tacharyya RP, Kim AY. Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;(7):1384-6. doi: 10.1681/ASN.2020050589.
  70. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kaili AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report *N Engl J Med* 2020;383:1813-26 doi: 10.1056/NEJMoa2007764
  71. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
  72. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Lopez JRA, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patient With Moderate COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-57. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
  73. European Medicines Agency. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation [Internet] [cited 22 March 2021]. Available from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation_en.pdf)
  74. Discovery Stops Testing Remdesivir Against Covid-19 For Lack Of Evidence Of Its Efficacy. [Internet] [cited 22 March 2021]. Available from: <https://Presse.Inserm.Fr/En/Discovery-Stops-Testing-Remdesivir-Against-Covid-19-For-Lack-Of-Evidence-Of-Its-Efficacy/42034/>
  75. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America 2021; Version 4.1.1. [Internet] [cited 20 March 2021]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
  76. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients [Internet] [cited 22 March 2021] Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
  77. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:905-14. doi: 10.1056/NEJMoa2033130.
  78. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination with Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(7):632–644. doi:10.1001/jama.2021.0202
  79. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:229-237. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849
  80. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab. [Internet] [cited 22 March 2021] Available from: <https://www.fda.gov/media/145802/download>.
  81. Wang P, Wang M, Yu J, Cerutti G, Nair MS, Huang Y, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization *bioRxiv* 2021.03.01.433466; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.01.433466>
  82. U.S. Food And Drug Administration Fact Sheet For Health Care Providers: Emergency Use Authorization (Eua) Of Casirivimab And Imdevimab. [Internet] [cited 22 March 2021] Available from: <https://www.fda.gov/media/143892/download>.



# COVID-19 TEDAVİSİNDE İMMUN PLAZMA UYGULAMALARI

## IMMUNE PLASMA APPLICATIONS IN COVID-19 TREATMENT

Esra NURLU TEMEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Isparta

**Cite this article as:** Nurlu Temel E. Immune Plasma Applications in COVID-19 Treatment. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):87-92.

### Öz

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) pandemisi tüm dünyada hız kesmeden devam etmektedir. Umut verici aşı ve ilaç çalışmalarına rağmen pandeminin kontrol altına alınamaması nedeni ile iyileşen hastalardan elde edilen immün plazmanın koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tedavisinde uygulanması, alternatif tedavi seçeneklerinden biri olarak güncelliğini korumaktadır. İyileşen hastalardan elde edilen plazmaların salgın hastalıklarda kullanımı yeni bir yöntem olmayıp tarihte birçok bulaşıcı hastalığın tedavisinde denenmiştir. İmmün plazma içinde bulunan nötralizan antikorların bilinen etki mekanizması virüsün hücre içine girişinin, füzyonunun ve çıkışının engellenmesidir. Plazma tedavisinin erken dönemde (<7 gün) kullanılmasının hastalık şiddetini azaltarak hem hastanede kalış süresini kısalttığını hem de sağ kalımı arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Güvenlik ile ilişkili olarak biriken veriler; immün plazma tedavisinin diğer plazma ürünleri ile benzer yan etkilere sahip olduğu yönündedir. İmmün plazmanın, duyarlı kişilerde doğrudan SARS-CoV-2'yi hedefleyebilecek etkili ve hızlı bir tedavi stratejisi olabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede güncel veriler ışığında COVID-19 pandemisinde hızla kullanım alanı bulan plazma tedavisi uygulamaları tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Konvalesan plazma, COVID-19, antikor, SARS-CoV-2, transfüzyon

### Abstract

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic continues unabated all over the world. Despite promising vaccine and drug studies, since the pandemic cannot be controlled, immune plasma continues to be up-to-date as one of the alternative treatment options in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). The use of plasma obtained from recovered patients in epidemic diseases is not a new method, and has been tried in the treatment of many infectious diseases in history. The known mechanism of action of neutralizing antibodies in the immune plasma is to prevent the entry, fusion, and exit of the virus into the cell. Studies are showing that the use of plasma therapy in the early period (<7 days) decreases the severity of the disease and reduces the length of hospital stay and increases survival. Data accumulated about security; It is that immune plasma treatment has similar side effects with other plasma products. It is thought that immune plasma can be an effective and rapid treatment strategy that can directly target SARS-CoV-2 in susceptible individuals. In this review, in light of current data, plasma therapy applications that are rapidly used in the COVID-19 pandemic will be discussed.

**Keywords:** Convalescent plasma, COVID-19, antibody, SARS-CoV-2, transfusion

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dresratemel@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.03.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 07.04.2021

ORCID IDs of the authors: E.N.T. 0000-0003-4618-168X

## Giriş

Yeni koronavirüs (SARS-CoV-2), Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan şehrinde belirli bir neden olmaksızın gelişen ateş, öksürük ve nefes darlığı yakınmaları ile başvuran hastalar üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda, 13 Ocak 2020'de tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu bu hastalık COVID-19 olarak isimlendirilmiştir (1). İnsandan insana bulaşarak hızla yayılması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de küresel salgın yani pandemi ilan edilmiştir. Dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen SARS-CoV-2 salgını, önemli bir halk sağlığı tehdidi olarak varlığını sürdürmektedir. İnsanlarda basit soğuk algınlığından ağır solunum yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilen COVID-19 hastalığıyla mücadele son hızla devam etmektedir. İspanyol gribinden sonra dünyayı etkileyen yüz yılın en önemli pandemisinde aşı ve ilaç çalışmaları da artarak sürdürülmektedir. Bu kapsamda tarihsel bir öneme sahip olan pasif bağışıklama uygulamaları tekrar gündeme gelmiştir. İmmün plazma tedavisi, COVID-19 hastalığına yakalanmış, iyileşmiş ve virüs yükü kalmamış bağışıklardan elde edilen plazmanın transfüzyon ile verilmesi esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. "Konvalesan plazma (KP)" veya "Hiperimmün plazma" terimleri de immün plazma yerine kullanılabilir.

İmmün plazma tedavisi yeni bir tedavi olmayıp iyileşmiş hastaların kanında bulunan nötralizan antikorların tedavi amacıyla kullanılması ile ilgili tarihsel izler 1800'lü yılların sonuna dayanır. Emil Adolf von Behring tarafından 1890 yılında, inaktif difteri toksinlerinin verilmesiyle bağışıklık kazanan kobaylardan elde edilmiş serumların, ölümcül dozda toksin verilmiş başka bir hayvana aktarılması, antitoksinlerin transfer edilerek tedavide kullanılabileceğini göstermiştir (2). Bu çalışması ile Behring 1901 yılında ilk defa verilen Nobel Tıp ve fizyoloji ödülünü kazanmıştır.

Yirminci yüzyıla gelindiğinde kızamığın tedavisi ve önlenmesi için insanlardan elde edilen immunglobulinlerin kullanımı ile plazma tedavilerinin ilk temelleri atılmaya başlanmıştır (3). Konvalesan plazma tedavisi İspanyol gribi (H1N1) sırasında 1918 ve 1924 yılları arasında da kullanılmıştır. Bu dönemde yapılmış çalışmaları değerlendiren bir meta analizde KP tedavisi uygulananlarda fatalite hızı %16 uygulanmayanlarda %37, erken tedavi uygulananlar arasında %19 ( $\leq 4$  gün) daha geç uygulananlar arasında ise %59 olarak tespit edilmiştir (4). Yakın geçmişimize baktığımızda yine influenza virüs A (H1N1), avian influenza A virüs (H5N1), Ebola virüs, SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirüs) ve MERS-CoV

(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirüs)'lara bağlı gelişen salgın hastalıklarda KP uygulandığı bildirilmiştir (5-9).

Günümüze gelindiğinde KP'nin COVID-19 hastalığında kullanımı ile ilgili ilk uygulama Çin'de 1 Şubat 2020'de toplanan plazmanın, 9 Şubat 2020'de başka bir hastaya verilmesi ile başlamıştır. Hemen ardından KP nin etkin ve güvenli olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. Konvalesan plazma tedavisinin etkinliğine yönelik geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte COVID-19 hastalığında kullanımının etkin ve güvenli olduğunu destekleyen geniş çaplı retrospektif çalışmalar ve raporlar mevcuttur (10). Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi FDA (Food and Drug Administration) tarafından 24 Mart 2020 tarihinde yayınlanan deklarasyonda immün plazma tedavisi için acil kullanım ile ilgili tavsiye kararı alınmıştır (11). Ülkemizde de T.C Sağlık Bakanlığı Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı tarafından İmmün plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi nisan ayı içinde yayınlanmış olup ilk uygulama, Malatya İnönü Üniversitesinde 56 yaşında erkek bir hastaya yapılmıştır (12,13).

## Konvalesan Plazma Tedavilerinin Etki Mekanizması

Konvalesan kelimesi "iyileşme gösteren" anlamına gelir ve iyileşen kişilerde nötralizan antikorların bulunması esasına dayanır. Nötralizan antikorlar viral klirenste ve hastalıklardan korunmada önemli bir yere sahiptir. Konvalesan plazma tarafından sağlanan bu nötralizan antikorlar enfeksiyonları sınırlandırabilir. Konvalesan plazma tedavisinin etkinliği bağışıklardan elde edilen plazmaların içindeki nötralizan antikor konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir (14). İçinde yaşadığımız pandemi döneminde de COVID-19 hastalığını geçiren bireylerden alınan plazma ürünlerinde etken spesifik IgM ve IgG tipi antikorların bulunduğu, MERS-CoV ve SARS-CoV türlerine karşı çapraz reaksiyon göstermediği bildirilmiştir (15).

Konvalesan plazma içinde bulunan nötralizan antikorların bilinen etki mekanizması virüsün hücre içine girişinin, füzyonunun ve çıkışının engellenmesidir (16). Virüse özgü oluşan antikorlar terapötik etkilerini virüs nötralizasyonu, kompleman aktivasyonu, opsonizasyon ve hücrel sitotoksitesite gibi birçok farklı mekanizma aracılığı ile gösterebilirler (16-18). Du ve ark. SARS ve MERS'de Nab'ların, spike bağlayıcı proteine bağlanarak virüsün hücre içine girişini ve çoğalmasını engellendiğini göstermişlerdir (19).

Genel olarak identifikasyonu yapılan nötralizan antikorların çoğunluğu SARS-CoV-2 spike glikoproteini-

nin (S proteini) reseptör bağlanma domainine (RBD) karşı gelişen antikorlardan oluşsa da, COVID-19'da etkin antijen ve antikor sınıfları netlik kazanmamıştır (20). Yine yapılan bir çalışmada, iyileşen hastaların antikor düzeylerinde varyasyonlar olduğu ve hastaların %30'unda antikor titrelerinin yüksek olmadığı gösterilmiştir (17,21). Bu varyasyonlar yaş, kandaki lenfosit sayısı, C-reaktif protein düzeyi ile ilgili olabileceği gibi plazmanın antikor dışındaki komponentlerinin de iyileşmede etkin olabileceğini düşündürmektedir (17). Çünkü plazmanın içinde nötralizan antikorlara ek olarak nötralizan olmayan antikorlar, anti-inflamatuvar sitokinler, koagülasyon faktörleri, defensinler, pentaksinler, eksozomlar ve tanımlanmamış maddeler de bulunmaktadır.

Konvalesan plazma tedavisinin immunomodülatör etkilerini gösteren çalışmalar, Nab dışı moleküllerin plazmadaki varlığını desteklemektedir. Zhang ve ark. koagülopatinin eşlik ettiği, yoğun bakımda takip edilen kritik bir COVID-19 hastasında, anti-kardiopilin IgA ile birlikte anti- $\beta$ 2-glikoprotein I IgA ve IgG antikorlarını tespit etmişlerdir (22). Ağır hastalıklarda ve bazı infeksiyonlarda oluşabilen bu antikorlar tromboza neden olabilir. Konvalesan plazma tedavisi, otoantikörlerin inhibisyonuna neden olacak antikorların transferi ile tromboz gelişimini de azaltabilir.

Geçmişte yapılmış çalışmalarda KP ile verilen antikorlar tarafından TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , C3a ve C5b'nin inhibe edildiği gösterilmiştir (23,24). Dolayısıyla pasif immunoterapi, hücresel hasarın altında yatan aktif kompleman aktivasyonunda ve inflamasyon yollarında etkili olabilir. Doğal immunitenin elemanları olan hücreler de COVID-19'da akciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir (25). Blanco-Melo ve ark. COVID-19 hastalarında doğal immunité hücrelerinin kontrolünde artmış kemokinlerin etkili olabileceğini bildirmişlerdir (26). Konvalesan plazma tedavisi kemokin inhibisyonu yapan antikor transferi ile doğal immunité hücrelerinin fonksiyonlarını inhibe edebilir.

Sonuç olarak KP tedavisinin COVID-19 patogenezindeki etkinliği açıklama bekleyen bir konudur. Pasif immunoterapi uygulamalarının, immun sistemin birçok aşamasında COVID-19 hastalığını potansiyel olarak sınırlandırdığına dair çalışmalar giderek artmaktadır. İçinde bulunduğumuz pandemi sürecinde spesifik antiviral tedavilerin olmaması nedeni ile KP kullanımını alternatif bir tedavi olarak uygulamaya devam etmektedir.

#### **Konvalesan Plazmanın Klinik Kullanımı**

COVID-19 hastalığında KP kullanımının endikasyonlarını, etkinlik ve güvenliğini değerlendiren geniş çaplı prospektif randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

Ancak tarihsel kullanım geçmişi ile birlikte ve şu ana kadar yapılmış çalışmalar KP tedavilerinin klinik seyir, hastanede kalış süresi ve sağ kalım üzerine olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Konvalesan plazma kullanımı ile ilgili olarak yapılmış ilk randomize çalışma Çin'de gerçekleştirilmiştir. Li ve ark. KP tedavisi ile birlikte standart tedavi alan 52 hasta ile sadece standart tedavi alan 51 hastayı karşılaştırmıştır. Mortalite ve hastaneden taburcu olma oranları arasında 28 gün sonunda farklılık olmadığı, ancak viral yükte KP uygulanan grupta 72 saat içinde anlamlı bir azalma gerçekleştiği bildirilmiştir (27). İmmun plazma tedavilerinin etkinliğini ve güvenliğini araştıran birçok klinik araştırma bulunmaktadır. Ön inceleme aşamasında olan Joyner ve ark. tarafından yapılan, 2706 merkezin katıldığı ve yoğun bakım desteği alan kritik hasta popülasyonunun yüksek olduğu ve 35,322 hastanın değerlendirildiği plazma ile yapılmış en geniş çaplı bu çalışma KP tedavisinde daha net bir bakış açısı sağlamıştır (10). Çalışmada; KP tedavisinin 3 gün içinde uygulanmasının ve antikor titresinin yüksek olmasının 7-30 günlük mortalite hızını anlamlı oranda düşürdüğü gösterilmiştir (10). Yine aynı araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada, KP tedavisinin güvenliği, hastanede takip edilen 20,000 hasta için değerlendirilmiş ve ciddi yan etkilerin oldukça düşük oranda görüldüğü bildirilmiştir (28). Bu çalışma sonuçlarından sonra FDA, 4 Şubat 2021'de yayınladığı deklarasyon ile KP uygulamasını "hastanede yatan ve hastalığın erken döneminde bulunan hastalara yüksek titrelili plazma verilmesi" ile sınırlandırdı (29). Yakın zamanda yayınlanan (5 Mart 202) IDSA (Infectious Diseases Society of America) rehberinde de hastanede yatan orta, ağır ve kritik hastalarda yalnızca klinik araştırma bağlamında kullanımı önerildi (30). Ancak henüz yayınlanmamış randomize klinik çalışmaların sonuçlarını da içeren bir meta analiz farklı sonuçlar ortaya çıkardı. Bu meta analize RECOVERY çalışmasının, veri izleme komitesi tarafından durdurulan KP kolunun, 10 406 hastaya ait verileri de eklendi. Konvalesan plazma tedavisi uygulanan COVID-19 hastaları ile kontrol grubu arasında mortalite, hastaneye yatış süresi, mekanik ventilasyon, klinik iyileşme ve yan etki oranları arasında fark bulunmadı (31).

Literatürdeki kanıtlar ışığında ülkemizin ulusal rehberinde KP tedavisi; COVID-19 tanısı olan hastalara semptomların başlamasından sonra en geç 7 gün içinde, özellikle 60 yaş üzeri veya 18-60 yaş aralığında olup ciddi komorbiditeleri olan (kanser, DM, KOAH, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, bağışıklık sistemini baskılayan hastalık veya ilaç kullanımı) hastalara önerilmektedir (32).

Uygulanması gereken KP miktarı klinik uygulamalarda tartışılan konulardan biridir. İyileşen hastalardan elde edilen Nab düzeylerine, alıcının viral yüküne ve immün sistemin durumuna göre etkili olabilecek optimal immün plazma dozunu belirlemek oldukça zordur. Duan ve ark. SARS'da kullanılan immün plazma tedavilerini kriter olarak, Nab tıresi >1/640 olan 1 ünite (200mlt) plazma kullanmışlardır (33). Ye M ve ark. KP tedavisinin etkinliğine dair yaptıkları çalışmada, KP miktarını en az 1 ünite, en fazla 3 ünite olarak belirlemişlerdir (34). Standart bir uygulama olmamakla birlikte pandemi dönemlerinde 1 ünite ile başlanabilir ve tekrar verilmesi gerektiğinde 24-48 saat ara ile en fazla 3 defa uygulanabilir. Konvalesan plazma tedavisi öncesi ABO/Rh kan grubu uyumu ve anafilaksi riskini azaltmak için alıcıda Ig A eksikliği mutlaka değerlendirilmelidir.

### Konvalesan Plazma Bağışçısı Adayların Seçimi ve Plazmanın Hazırlanması

Bağışçılardan elde edilen KP, aferez yoluyla veya tam kan bağışından sonra plazmanın ayrılması ile elde edilir. Plazma, Nab'lar ile birlikte immünooglobulin M ve G antikorlarını, organik bileşenleri, albümin, koagülasyon faktörleri ve antitrombotik faktörleri içerir (35). COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve iyileşen bireylerin bağışçısı olabilmeleri için bazı kriterler belirlenmiştir (36).

- 18-65 yaş arası ve 50 kg üstünde olmak
- COVID-19 tanısının laboratuvar testleri (PCR testi veya SARS-CoV-2 antikor testi) ile doğrulanmış olması
- Klinik iyileşmenin (ateş, öksürük, halsizlik gibi semptomların) üzerinden 14 gün sürenin geçmiş olması
- Nazofarenksten alınan PCR örneklerinden bir tanesinin son 48 saatte alınmış olması koşuluyla, iki PCR test sonucunun negatif olması gerekir.

Yukarıda sayılan kriterleri karşılayan bağışçılara aferez uygulanmadan önce plazma bağışının güvenli olması için bazı testler yapılır. İlk adım olarak bağışçılardan COVID-19 İmmün Plazma Bağışçısı Bilgilendirme ve Onam Formu'nu doldurulmasıdır. Fizik muayene yapıldıktan sonra ise testlere geçilir, sırasıyla (36);

- Mikrobiyolojik serolojik testlerin (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1-2) yapılması (yapılabiliyor ise HBV-DNA, HCV-RNA, HIV 1,2-RNA testlerinin çalışılması)
- Doğum ya da düşük yapmış kadınların ve kan transfüzyonu yapılmış kişilerin bağışçısı olması durumunda HLA antikorlarının taranması sağlanır

İmmün plazma içeriğinde bulunan antikor miktarı toplanma zamanlamasına göre değişebilir. Serokonversiyon gelişimi yakınmalar başladıktan 8-21 gün sonra gerçekleşir (37,38). Çin'de yapılmış bir çalışmada, iyileşmeden 14 gün ve sonrasında elde edilen plazmaların yüksek antikor içerdiği bildirilmiştir (39). Ancak KP ile transfer edilmiş antikorların etkinlik süresi net bilinmemektedir. Shen ve ark. bağışçıların 1.800 ile 16 200 arasında SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş antikor geliştirdiğini ve nötralizan antikor düzeyinin 80-480 arasında olduğunu göstermişlerdir (40). Ülkemizde yayınlanan rehberde nötralizan antikor titrelerinin 1/80 ve üstünde olması önerilmiştir (32).

Tüm kan ve kan ürünlerin de olduğu gibi hemovijilans kuralları plazma ürünleri için de uygulanır. Plazmalar toplandıktan sonra transfüzyon ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesi için bazı merkezlerde patojen inaktivasyon işlemi uygulanır (41). Plazmalar dondurulmuş olarak muhafaza edilebilir (42).

### Konvalesan Plazma Tedavisi ve Yan Etki Profili

Günümüze gelinceye kadar birçok hastalığın tedavisinde başarıyla kullanılmış olmasına rağmen başta enfeksiyonlar ve alerjik reaksiyonlar olmak üzere KP uygulamaları kaygı yaratmıştır. Transfüzyon alanındaki gelişmeler özellikle enfeksiyon olasılığını elimine etmiştir. Fakat akut akciğer hasarı (Tranfusion Related Acute Lung Injury; TRALI) ve alerjik olaylar özellikle göz önünde tutulması gereken en önemli yan etkilerdir (42).

Kalp yetmezliği olan hastalarda ve geriatric bireylerde KP tedavisi sonrası dolaşım yüklenmesi ve solunum problemleri ortaya çıkabilir. Artmış pulmoner inflamasyon, vasküler geçirgenlik ve miyokardit varlığı COVID-19'da Transfüzyonla ilişkili dolaşım yüklenmesine (Tranfusion-Associated Circulatory Overload; TACO) neden olabilir (43). Konvalesan plazma tedavisinden önce hastaların dolaşım ve kalp hastalıkları açısından değerlendirilmesi önemlidir.

Konvalesan plazma tedavisinin geçmişte kullanımı sırasında karşılaşılan antikora bağlı enfeksiyon veya inflamasyon yanıtlarının alevlenmesi (Antibody Dependent Enhancement ADE) COVID-19 tedavisinde tekrar gündeme gelmiştir. ADE; antikor düzeyinin virüsün hücreye girişini engellemek için yetersiz, ancak hücreye girişi kolaylaştıracak opsonizasyon için yeterli düzeyde olması durumudur (42,44). Antikor ile birleşen virüs, makrofaj, monosit ve B lenfositlerin üzerinde yoğunlaşan Fcy'lere bağlanarak kolayca hücre içine girebilir (42). Bu olay deng virüsü enfeksiyonlarında bildirilmiş olup, SARS, MERS veya COVID-19 enfeksiyonlarında henüz tespit edilmemiştir (45). An-

tikoların ADE geliştirme potansiyellerini belirleyen birçok faktör vardır. S proteininin RBD bölgesine bağlanan yüksek düzey Nab'lar yerine S proteininin farklı epitoplarına bağlanan, miktarı ve affinitesi düşük antikorların ADE gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (42,46).

## Sonuç

İmmün plazma ürünleri, SARS-CoV-2'ye karşı etkili ilaçların henüz geliştirilmemiş olması nedeni ile COVID-19 tedavisinde güncelliğini korumaktadır. Özellikle pandemi dönemlerinde yeni aşı ve ilaç bulunana dek uygulanabilecek hızlı bir tedavi seçeneğidir. Bağışıklık sistemi zayıflamış ve COVID-19 hastalığından daha fazla etkileneceği düşünülen hastalarda hayat kurtaran bir strateji olarak uygulanabilir. Tedavi alternatiflerinin kısıtlı kaldığı ağır klinik sonuçlara yol açabilecek farklı enfeksiyonların tedavisinde de KP tedavileri kullanım alanı bulabilir. Ancak geçmişten günümüze gelinceye kadar yapılmış birçok çalışmaya rağmen KP uygulamalarında belirsizlik devam etmektedir. Konvalesan plazma tedavisinde optimal doz, nötralizan antikor içeriği, uygulama zamanı ve yan etki potansiyelini değerlendirecek multi disiplinler planlanmış, randomize, kontrollü geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak şu ana kadar yapılmış çalışmalar ışığında yüksek risk grubunda bulunan COVID-19 hastaların da, yakınmaların başladığı ilk 7 gün içerisinde, yüksek nötralizan antikor içeriğine sahip CP tedavisi etkili görünmektedir.

## Kaynaklar

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)-China, 2020[J]. China CDC Weekly, 2020;2(8): 113-22.
2. Winau F, Winau R. Emil von Behring and serum therapy. *Microbes and Infection* 2002;4(2):185-8.
3. Zingher A, Mortimer P. Convalescent Whole Blood, Plasma and Serum In Prophylaxis Of Measles. *JAMA*.1924;82(15):1180-87.
4. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145(8):599-609.
5. Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*.2004 ;10(7):676-8.
6. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1450-1.
7. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-56.
8. World Health Organization (2020). Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease (online) 14 September 2014. Website: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2014.8>.(ac-

9. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sang*. 2020;115(6):488-494.
10. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, MillsJR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. Preprint. medRxiv. 2020;2020.08.12.20169359. Published 2020 Aug 12.
11. Food and Drug Administration (2020). Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup, March 24, 2020 (online) 24 March 2020. Website: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-march-24-2020> (accessed 20 March ).
12. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi (online). Website: <https://shgm.saglik.gov.tr/TR-65033/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-yayinlanmistir.html> (accessed 16 March 2021).
13. <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/turkiyede-ilk-plazma-tedavisi-uygulanan-kovid-19-hastasi-iyilesti/1821009>.
14. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1015-27.
15. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2020;584(7819):115-9.
16. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):339-41.
17. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102554.
18. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2757-65.
19. 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):226-36.
20. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(6):613-20.
21. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody re-sponses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications.medRxiv2020.03.30.200473652020.
22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38.
23. Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S. Anti-cytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Immunol Rev*. 1994;139:5-19.
24. Basta M, Van Goor F, Luccioli S, Billings EM, Vortmeyer AO, Baranyi LI, et al. F(ab)'2-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. *Nat Med*. 2003;9(4):431-8.
25. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgwood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537.
26. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-45.



27. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang Jet al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(5):460-70.
28. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1888-97.
29. Food and Drug Administration (2020). FDA In Brief: FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data [online] 4 February 2021. Website: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-updates-emergency-use-authorization-covid-19-convalescent-plasma-reflect-new-data> [accessed 13 March 2021]
30. Infectious Diseases Society of America (2020). IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [online] 4 November 2020. Website: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> [accessed 20 March 2021]
31. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021;325(12):1185-95.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi V3 [online]. Website: <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-76536/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-guncellendi.html> [accessed 1 March 2021].
33. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-96.
34. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(10):1890-1901.
35. Benjamin RJ, McLaughlin LS. Plasma components: properties, differences, and uses. *Transfusion*. 2012 ;52(1):9S-19S.
36. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi V4 [online] September 2020. <https://shgmkanhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-72136/covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-guncellendi.html> [accessed 10 March 2021]
37. Taşkın G. İmmün plazma tedavisi. Yamanel HL, editör. Yoğun Bakım ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.103- 7.
38. Okba N, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1478-88.
39. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 117(17):9490-6.
40. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-9.
41. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging virüses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(3):102790.
42. Özel İÖ. COVID-19 ve konvalesan plazma tedavisi. Atak Yücel A, editör. İmmünoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.67-72.
43. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg*. 2009;108(3):759-69.
44. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronavirüses? *microbes and Infection*. 2020; 22:72-3.
45. Ulrich H, Pillat MM, Tárnok A. Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. *Cytometry A*. 2020;97(7):662-7.
46. Negro F. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis? *Swiss Med Wkly*. 2020;150: w20249.

# ÇOCUKLARDA COVID-19 İLİŞKİLİ MULTİSİSTEM İNFLAMATUAR SENDROM PATOFİZYOLOJİSİ

## PATHOPHYSIOLOGY OF COVID 19 RELATED MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN

Emine AKKUZU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Isparta Şehir Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

**Cite this article as:** Akkuzu E. Pathophysiology of Covid-19 Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):93-96.

### Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını ilk kez Asya'dan başlayıp ardından tüm dünyaya yayıldığına, ilk bulgular enfeksiyonun çocuklarda daha hafif semptomlarla görüldüğü şeklindeydi. Ancak Nisan 2020 ortalarında önce İngiltere, ardından İtalya, İspanya, Amerika olmak üzere bir çok ülkeden çoklu organ yetmezliği bulgularıyla başvuran hastalar rapor edildi ve yeni bir hiperinflammatuar sendrom olan çocuklarda multisistem inflammatuar sendrom (MIS-C) tanımlandı. MIS-C'nin erişkinlerdeki şiddetli akut respiratuvar sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) piklerinden 4-6 hafta sonra görülme sıklığı artması nedeniyle bir enfeksiyon sonrası süreç olduğu düşünülmektedir. MIS-C Kawasaki hastalığı, sitokin salınım sendromu, makrofaj aktivasyon sendromu ile benzerlikleri olsa da ayrı bir immün fenotipe sahiptir. MIS-C patofizyolojisi ve neden bazı çocuklarda gelişip diğerlerinde gelişmediği net bilinmemektedir. Çocuklarda genellikle asemptomatik veya hafif semptomlarla geçen erken enfeksiyon, makrofaj aktivasyonuna ve ardından yardımcı T hücrelerin uyarılmasına neden olur. Bunun sonucunda tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-23, IL-18, IL-12 ve interferon (IFN) gibi sitokinlerin salınımına/fırtınasına, makrofajların, nötrofillerin ve monositlerin uyarılmasına neden olur. MIS-C patogenezi anlamak ve COVID-19 pandemisi yeni piklerle devam ederken

tedavisine ve önlenmesine rehberlik etmek için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** MIS-C, multisistem inflammatuar sendrom, çocuklar, SARS-CoV-2, COVID-19, patofizyoloji, immün yanıt, interlökin.

### Abstract

When the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak was first reported in Asia and then spread worldwide, the initial findings showed that the infection was milder in children. However, in mid-April 2020, patients from many countries, first in England, then Italy, Spain, and United States of America, were reported with multiple organ failure symptoms, and multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) was identified in children as a new hyperinflammatory syndrome. MIS-C is thought to be a post-infection process due to its increased incidence 4-6 weeks after the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) peaks in adults. Although it has similarities with Kawasaki disease, cytokine release syndrome and macrophage activation syndrome have a separate immune phenotype. The pathophysiology of MIS-C and why it develops in some children and not in others is not clear. Early infection, usually asymptomatic or with mild symptoms in children, causes macrophage activation followed by stimulation of helper

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: eminemencek@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 31.03.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 06.04.2021

ORCID IDs of the authors: E.A. 0000 0001 8698 5928

T cells. This causes the release of cytokines such as tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-23, IL-18, IL-12, and interferon (IFN) and stimulation of macrophages, neutrophils, and monocytes. Further research is imperative to understand the pathogenesis of MIS-C and to guide its treatment

and prevention as the COVID-19 pandemic continues with new peaks.

**Keywords:** MIS-C, multisystem inflammatory syndrome, children, SARS-CoV-2, COVID-19, pathogenesis, immune response, interleukin.

## Giriş

Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) salgını ilk kez Asya'da rapor edildikten sonra tüm dünyaya yayıldı. İlk bulgular enfeksiyonun çocuklarda daha hafif semptomlarla görüldüğü şeklindeydi. Daha sonra, Nisan 2020'de İngiltere'deki Ulusal Sağlık Hizmetinden şiddetli akut respiratuvar sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu için nazofarengeal reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi veya antikör testi ile pozitif saptanan; ateş, hipotansiyon, şiddetli karın ağrısı ve kardiyak disfonksiyon ile başvuran daha büyük okul çağındaki çocuklar ve ergen vakaları hakkında endişe verici bir uyarı geldi (1). Bu çocuklar, yüksek serum interlökin (IL)-6 seviyeleri dahil olmak üzere sitokin fırtınası laboratuvar bulgularına sahipti ve yeterli dolaşımı sağlamak için sıklıkla inotropik desteğe ihtiyaç duydular. Bu hastaların çoğunun yalnızca birkaç gün içinde yoğun bakım ihtiyaçları kalmadı, ancak nadir de olsa ölümler bildirildi. Bu bulgularla başvuran çocukların vaka serileri başta İngiltere (1), İtalya (2), İspanya (3) ve Amerika Birleşik Devletleri (4) olmak üzere birçok ülkeden yapıldı. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Mayıs 2020'de Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmak üzere bir vaka tanımı geliştirdi ve durumu çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırdı (5-7).

MIS-C insidansı 2/100.000'dir ve sıklıkla okul çağı çocuklarda ve adölesanlarda görülür (8). MIS-C'li birçok çocuk komplet veya inkomplet Kawasaki hastalığı (KH) kriterlerini karşılarken, epidemiyolojik açıdan KH'dan farklıdır. MIS-C vakalarının çoğu, önceden sağlıklı olan okul çocuklarında ve ergenlerde görülmekte, Siyahi ve İspanyol çocuklar daha sık etkilenmektedir. Aksine, klasik KH tipik olarak bebekleri ve küçük çocukları etkiler ve Doğu Asya'da ve Asya kökenli çocuklarda daha yüksek bir insidansa sahiptir (9).

MIS-C, ateş ve çoklu organ yetmezliği (gastrointestinal, kardiyovasküler, cilt, nörolojik, solunum, nefrolojik, hepatolojik dahil) ile karakterizedir ve hastalarda %80'e varan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı ve %2 mortalite görülür (8,10).

Sendromun, KH, makrofaj aktivasyon sendromu

(MAS) ve sitokin salınım sendromu ile bazı klinik benzerliklerle birlikte koronavirüse karşı anormal bir immün yanıtta kaynaklandığı öne sürülmüştür. Mevcut çalışmalara dayanarak, MIS-C'nin KH ve MAS'dan farklı bir immünofenotipe sahip olduğu düşünülmektedir (11,12). SARS-CoV-2'nin anormal immün yanıtı tetiklediği mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Yayınlardaki MIS-C vakaları yetişkinler arasındaki en yüksek COVID-19 insidansının yaklaşık 4-6 hafta sonrasına denk gelmektedir ve COVID-19 vakalarının zirvesine göre bu vakaların artış zamanlamasına dayalı olarak bir enfeksiyon sonrası süreç olduğu düşünülmektedir (9).

Etkilenen çocukların çoğunun SARS-CoV-2 için PCR testi negatif, ancak serolojileri pozitifdir; bu durum, MIS-C'nin akut hastalıktan sonra ortaya çıkan inflamasyon ile ilişkili olduğu hipotezini daha da desteklemektedir. Bununla birlikte, bazı çocukların PCR testi pozitifdir. Mevcut vaka serilerinde, hem PCR hem de seroloji uygulanan 783 çocuk hastanın %60'ında PCR negatif ve seroloji pozitif, %34'ünde her iki testte de pozitif ve %5'inde ise her iki testte de negatif saptanmıştır (2,6,8,10,13).

MIS-C'nin Çin ve COVID-19'dan etkilenen diğer Asya ülkelerinde tanımlanmaması gerçeği, koronavirüslerdeki varyasyonlara veya bu popülasyonların artan duyarlılık veya genomik varyasyonuna ilişkin spekülasyonlara yol açmıştır (14).

MIS-C'li 11 çocukta SARS-CoV-2 viral sekanslarını inceleyen bir çalışmada, MIS-C'siz akut COVID-19'lu çocuklardan alınan viral sekanslarla karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (15). Bu ön veriler, neden bazı çocukların SARS-CoV2 enfeksiyonu sonrası multi sistemik enflamasyon geliştirdiğini, diğerlerinin ise geliştirmedini sadece viral faktörlerin açıklamadığını göstermektedir. MIS-C'de anormal inflamatuvar yanıtlardan konakçı faktörlerin sorumlu olması daha olasıdır. MIS-C'nin epidemiyolojisi genellikle sağlıklı çocukları etkilemesi, ergen ve okul yaş grubunda daha sık görülmesi ile; bir yaşından küçük bebeklerde ve altta yatan hastalığı olan çocuklarda şiddetli olma eğilimindeki akut COVID-19 hastalığından farklıdır (9).

SARS-CoV2 ile erken enfeksiyon, çocuklarda muhte-

melen asemptomatiktir veya hafif semptomatiktir. Tipik olarak SARS-CoV-2 enfeksiyonu başlangıcından yaklaşık 1 hafta sonra yetişkinlerde görülen klinik bozulma ve ciddi solunum yetmezliğinin, viral enfeksiyonun doğrudan hücresel hasarının aksine, bağışıklık sisteminin disregülasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çocuklar, muhtemelen anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)-2 reseptörünün (SARS-CoV-2'nin hedefi) daha düşük gen ekspresyonu nedeniyle yetişkinlere kıyasla daha az pulmoner belirtilere sahiptir (16). Solunum yolu hastalığı olan yetişkinlerde immün disregülasyon, lenfopeni (özellikle NK hücreleri, CD4 T lenfositleri ve B lenfositleri) ve tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sürekli üretimi ile karakterizedir (17). Bu immün disregülasyon, IL-6 reseptörüne karşı kullanılan monoklonal antikor (tocilizumab) gibi immünomodülatör tedavilerin temeli olmuştur.

Bazı çocuklarda bu erken enfeksiyon, makrofaj aktivasyonuna ve ardından yardımcı T hücrelerin uyarılmasına neden olur. Bu da TNF, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-23, IL-18, IL-12 ve interferon (IFN) gibi sitokinlerin salınımına/fırtınasına, makrofajların, nötrofillerin ve monositlerin uyarılmasına neden olur (18,19). MIS-C ve KH'da ortak mekanizma endotel hasarının varlığı (20) ve IL-1 $\beta$  yolağının uyarılmasıdır (21). IL-1, endotel hücrelerinde ve doğal immün yanıtta yer alan diğer hücrelerde bulunan toll-like reseptörlerin (TLR) bağlanması yoluyla nükleer faktör kappa B (NF-kB) yolağının aktivasyonu üzerine IL-18 ile birlikte üretilen bir pleiotropik sitokindir (22). MIS-C'li çocuklarda sıklıkla IL-1 $\beta$  ile birlikte üretilen ve kaspaz 1'in aktivasyonu yoluyla pro-IL-18'den IL-18'e dönüştürülen artmış IL-18 görülür (23). IL-18, IFN seviyelerini ve fonksiyonel aktivitelerini artırır (24). MIS-C'de, sitokin fırtınası ve artmış IL-18 ve IFN düzeyleri mevcuttur (25).

NOD benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) hücre içi inflamazom komplekslerinin aktivasyonu üzerine kaspaz 1 tarafından enzimatik bölünme gerektiren bir pro-sitokindir (22). NLRP3'ün ve IL-1 $\beta$ 'nin uyarılmasının, MIS-C ve MIS-C benzeri enfeksiyon sonrası durumlar için patogeneze anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir (26). SARSCoV 3a proteini dahil viral proteinler, makrofajlarda NLRP3 inflamazomunu doğrudan aktive edebilir. Ayrıca bazı genomik çalışmalar, NLRP3'ün negatif bir düzenleyicisi olan inositol 1,4,5-trifosfat 3 kinaz geninin işlev kaybına bağlı olarak artmış KH ve korener arter anevrizması riski ile single nükleotid polimorfizm ilişkisini göstermiştir (27). Benzer genetik risk faktörlerinin MIS-C patogenezinde de rol oynaması muhtemeldir. IL-1 yolağının patofizyolojideki önemi nedeniyle, MIS-C tedavisinde inflamasyonu kontrol etmek ve doku hasarı riskini

azaltmak için IL-1 reseptör antagonisti (anakinra) kullanılmaktadır (26).

Diğer taraftan, MIS-C'de SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından otoimmün yanıtların ve inflamasyonun tetiklenmesi, doku hasarını açıklamak için çekici bir hipotez olmasına rağmen otoantikorların patogenezdaki rolü henüz net belirlenememiştir. Otoantikorlar için hedef antijenler, mukoza ve kalp dokularında, endotelial hücrelerde ve sitokin moleküllerinde gösterilmiştir (18). Fcy reseptörlerini eksprese eden nötrofiller ve monositler, muhtemelen otoantikorlarla etkileşime girerek ve immün komplekslerin oluşumuyla sonuçlanarak hastalık patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (18,19). Immün globülin G üreten hücrelerin KH'nın akut evresinde arttığı ve intravenöz immün globülin (IVIg) uygulamasından sonra azaldığı bilinmektedir (28). Benzer şekilde SARS-CoV-2'ye karşı antikorların veya otoantikorların MIS-C ve KH'da da hastalık patogenezinin katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (18,19).

Bu doğal veya kazanılmış immün yanıt sonucu oluşan hiperinflamasyon durumu ve muhtemel genetik yakınlık ile semptomatik veya asemptomatik COVID-19 enfeksiyonunu takiben gecikmiş bir immünolojik fenomen olarak düşünülen MIS-C gelişmektedir (29).

MIS-C'li çocukların yaşadığı belirgin sitokin fırtınası için alternatif bir hipotez, koronavirüslerin tip I ve tip III IFN yanıtlarını bloke etmelerinden kaynaklanmaktadır (30,31). SARS-CoV-2 enfeksiyonuna IFN yanıtının zamanlaması, viral yük ve konakçı yanıtındaki genetik farklılıklara göre değişebilir. Viral yük düşük olduğunda, IFN yanıtı devreye girer ve viral klirens katkıda bulunur, bu da hafif enfeksiyonla sonuçlanır. Viral yük yüksek olduğunda ve/veya genetik faktörler antiviral yanıtları yavaşlattığında, virüs replikasyonu IFN yanıtını geciktirebilir ve adaptif yanıtlar virüsü temizlemeden önce sitokin fırtınası ortaya çıkabilir ve bu da çocuklarda MIS-C dahil olmak üzere ciddi hastalığa neden olabilir (5).

Sonuç olarak; çocuklar ve ergenlerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bu ciddi, gecikmiş komplikasyonunda duyarlılık/yatkınlık faktörleri, tetikleyicileri ve hastalık mekanizmaları hakkında pek çok şey bilinmemektedir. Bu hastalığın patogenezinin anlamak ve COVID-19 pandemisi yeni piklerle devam ederken tedavisine ve önlenmesine rehberlik etmek için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

#### **Gelecekteki Meseleler**

MIS-C'nin patogenezinin açıklığa kavuşturmak, rasyonel yönetim stratejilerini ve olası önleyici tedbirleri planlamak için önemlidir. MIS-C hastalarının kayıtları

rının tutulması, risk faktörlerinin, prognoz ve olası sekellerin belirlenmesinde en uygun yoldur. Genetik araştırmalar, neden bazı çocukların SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası MIS-C geliştirdiğini anlamamız açısından hayati önem taşıyacaktır (14).

Dünya genelinde yaygın bir SARS-CoV-2 aşısı kullanımını, bunun muhtemelen immün aracılı bir fenomen olduğu göz önüne alındığında, teorik olarak MIS-C'ye yatkınlık yaratabilir. MIS-C riski, elde edilen immün yanıtın niteliklerine bağlı olacaktır (32). Çocuklarda aşılama denemeleri başladığından, MIS-C insidansının yakından izlenmesi gerekecektir.

## Kaynaklar

- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395, 1607–1608.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395:1771.
- Cabrero-Hernández M. et al. Severe SARS-CoV-2 infection in children with suspected acute abdomen: a case series from a tertiary hospital in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Aug;39(8):e195-e198.
- Chiotos, K. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Jul 13;9(3):393-398. PMID:32463092
- Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020 Aug;20(8):453-454. PMID: 32546853
- CDC Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>. Accessed 11 Aug 2020.
- Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific brief: World Health Organization. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed 15 May 2020.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383:334.
- Son MBF, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis. [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?search=multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis)
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324:259.
- Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020; 26:1701.
- Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130:5942.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:1074.
- Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel).* 2020 Jul 1;7(7):69. PMID: 32630212
- Pang J, Boshier FAT, Alders N, et al. SARS-CoV-2 Polymorphisms and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics* 2020; 146.
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA* 2020 Jun 16;323(23):2427-2429.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020 Jun 10;27(6):992-1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009. Epub 2020 Apr 21. [CrossRef]
- Gruber C, Patel R, Trachman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *medRxiv.* 2020;2020.07.04.20142752. 91.
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell* 2020;S0092–8674(20):31157.
- Kulhankova K, Kinney KJ, Stach JM, Gourronc FA, Grumbach IM, Klingelutz AJ, et al. The superantigenic toxic shock syndrome toxin 1 alters human aortic endothelial cell function. *Infect Immun* 2018;86:e00848–17. doi: 10.1128/IAI.00848-17
- Lee Y, Wakita D, Dagvadorj J, Shimada K, Chen S, Huang G, et al. IL-1 signaling is critically required in stromal cells in Kawasaki disease vasculitis mouse model: role of both IL-1a and IL-1b. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:2605–16. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306475
- Dinareello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018; 281:8–27. doi: 10.1111/imr.12621
- Gaudino SJ, Kumar P. Cross-talk between antigen presenting cells and T cells impacts intestinal homeostasis, bacterial infections, and tumorigenesis. *Front Immunol* 2019;10:360. doi: 10.3389/fimmu.2019.00360
- Yasuda K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:649. doi: 10.3390/ijms20030649
- Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York city. *JAMA* 2020;324:259–69. doi: 10.1001/jama.2020.10374
- McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr* 2020 Dec 16;8:626182. doi: 10.3389/fped.2020.626182. eCollection 2020. PMID: 33425823
- Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet* 2012;44:517–21. doi: 10.1038/ng.2220
- Xu M, Jiang Y, Wang J, Liu J, Liu C, Liu D, et al. Distinct variations of antibody secreting cells and memory B cells during the course of Kawasaki disease. *BMC Immunol* 2019;20(1):16.
- Kabeerdoss J, Pilonia RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):19-32. PMID: 33219837
- Park A, Iwasaki A. Type I and type III interferons — induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 2020;27: 870–878.
- Blanco-Melo D, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181:1036–1045.e9
- Beverly PC. Immunology of vaccination. *Br. Med. Bull* 2002;62: 15–28.

# COVID-19 TEDAVİSİNDE VİTAMİN C VE VİTAMİN D

## VITAMIN C AND VITAMIN D IN COVID-19 THERAPY

Onur ÜNAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

**Cite this article as:** Ünal O. Vitamin C And Vitamin D In Covid-19 Therapy. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):97-100.

### Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu asemptomatik seyirden, solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen geniş spektrumda klinik tabloya yol açan bir hastalıktır. Korunma ve tedavisinde etkinliği kanıtlanmış seçenek sayısı sınırlıdır. Viral enfeksiyonlar sırasında vitamin ve mineral eksiklikleri olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Vitamin takviyesinin akut solunum yolu enfeksiyonu insidansını ve şiddetini azaltabileceğini belirten klinik çalışmalar mevcuttur. COVID-19 pandemisiyle birlikte vitaminlerin hastalıklardan korunma ve tedavideki yararlarıyla ilgili araştırmalar artmış olup etkin olduğunu bildiren yayınlar olduğu kadar, bu sonucu desteklemeyen çalışmaların olduğu da gözlenmektedir. D vitamininin virüslere karşı fiziksel bariyerin güçlendirilmesinde, antimikrobiyal peptitlerin üretimini uyarılmasında ve inflamatuvar sitokin üretimini azalmasını sağlayarak sitokin fırtınalarının önlenmesinde önemli rolü olduğu belirtilmektedir. Vitamin C uygulamasının COVID-19 hastalarında immün yanıtın güçlendirilmesine katkıda bulunarak sağ kalım oranlarını arttırabileceği ifade edilmektedir. Bu derlemenin amacı COVID-19 hastalığında C ve D vitaminlerinin etkisinin değerlendirilmesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin C, Vitamin D, COVID-19

### Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), RNA virüslerinden SARS-CoV-2 'nin neden olduğu tüm dün-

### Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease that can lead to a broad spectrum clinical picture, from asymptomatic course caused by SARS-CoV-2 virus, accompanied by respiratory failure and may result in death. The number of proven therapeutic options for the prevention and treatment of COVID-19 is limited. Vitamin and mineral deficiencies during viral infections are associated with adverse clinical outcomes. Clinical studies are indicating that vitamin supplementation can reduce the incidence and severity of acute respiratory infections. With the COVID-19 pandemic, researches on the benefits of vitamins in disease prevention and treatment have increased. Although some studies report that vitamins are effective, it is observed that there are studies that do not support this statement. Vitamin D plays an important role in enhancing the physical barrier against viruses, stimulating the production of antimicrobial peptides, and preventing cytokine storms by reducing inflammatory cytokine production. It is stated that vitamin C application can increase survival rates by contributing to enhancing the immune response in COVID-19 patients. The purpose of this review is to evaluate the effect of vitamin C and vitamin D in COVID-19.

**Keywords:** Vitamin C, Vitamin D, COVID-19

yayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Asemptomatik seyirden, solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen geniş spektrumda klinik tabloya yol açmaktadır (2). Eşlik eden hastalıklar, ırk, sağlık hizmetlerine erişim, genetik faktörler ve ko-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** onurunal\_84@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 26.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 07.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** O.Ü. 0000-0002-0409-4476

nağın immün sisteminin durumu klinik seyri etkilemektedir. Tedavisinde SARS-CoV, MERS-CoV gibi çeşitli viral enfeksiyonlardaki deneyimler gözönüne alınarak yararlı olabileceği düşünülen ilaçlar kullanılmakta ve etkinlikleri araştırılmaktadır. Henüz SARS-CoV-2 virüsüne karşı etkinliği yüksek kanıt düzeyleriyle gösterilmiş antiviral bir ilaç bulunmadığından, bağışıklık sistemini ve antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirmeye yönelik stratejilerin, COVID-19'dan kaynaklanan komplikasyonları hafifletmek için etkili olabileceği ileri sürülmektedir (3). İmmün sistem sürekli aktif olmakla birlikte patojenle karşılaşma durumunda savunmada gerekli olan bağışıklık hücrelerinin sayısı ve fonksiyonundaki artışın desteklenebilmesi için ihtiyaç olan vitamin ve mineral gibi substratlar hazır bulunmalıdır. Çok sayıda araştırmada, COVID-19 da dahil çeşitli viral hastalıklarda vitaminlerin konak bağışıklık sisteminin sağlıklı bir şekilde işleminde önemli etkisi olabileceği belirtilmektedir. COVID-19'un destekleyici tedavisinin bir parçası olarak vitaminlere olan ilgi artmaktadır.

#### Vitamin D

Vitamin D ilk olarak İngiltere'de raşitizm insidansındaki yüksekliğin araştırılması için yapılan çalışmalar sırasında keşfedilen sekosteroid yapıda yağda çözünen bir hormondur (4). Diyetle ergokalsiferol ve kolekalsiferol şeklinde alınabileceği gibi deride güneş ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden de sentezlenebilmektedir (5). Kolekalsiferol, öncelikle karaciğerde 25. karbon atomundan hidroksillenerek 25(OH) D3'e dönüştürülür, D vitamini bağlayan proteinle dolaşıma geçerek böbreğe taşınır. Böbrekte D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)2D3'e çevrilmektedir. 1,25(OH)2D3 hücre içerisindeki işlevini reseptörüne bağlanarak göstermektedir (1). Vitamin D reseptörleri bağışıklık hücreleri, deri, iskelet kası dahil çeşitli hücre ve doku türlerinde yaygın olarak bulunmaktadır (6).

D vitamininin immün sistem de dahil olmak üzere bir çok vücut sisteminde rolü olduğu tespit edilmiştir (1). Hem doğal, hem de edinsel bağışıklık sistemini düzenleyen immünomodülatör bir ajan olarak kabul edilmektedir (6). Zarflı ve zarfsız virüslere karşı doğrudan antimikrobiyal etki gösteren defensin, katelisin gibi peptidlerin ekspresyonunu artırarak doğal hücrel immün yanıtı artırır. Defensinler solunum yolu epitel hücreleri arasındaki bağlantı noktaları olan "gap junction", "tight junction" ve "adheren junction"ların bütünlüğünü koruyarak virüslerin invazyonunun önlenmesinde etkilidir (1, 7). Vitamin D ayrıca, T helper 1 (Th1) hücre fonksiyonunu baskılayarak, interlökin 6 (IL-6), interferon-gamma (INF-γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak ve T helper 2 (Th2) hücrelerinden anti-inflamatuvar sitokin salınımını sağ-

layarak edinsel bağışık yanıtın düzenlenmesinde de rol almaktadır (8). Böylece COVID-19 hastalarında gelişen sitokin fırtınasını ve çoklu organ yetmezliğini önleyebileceği düşünülmektedir (6).

D vitamini eksikliği, bütün yaş gruplarında önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur (9). Dünya çapında bir milyardan fazla insanın D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Yaşlılarda, obez hastalarda, huzurevi sakinlerinde ve hastanede yatan hastalarda D vitamini eksikliğin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (10). Vitamin D eksikliği, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom, depresyon, kanser ve ölüm oranlarında artış ile ilişkilendirilmektedir. Hafif düzeyde vitamin D eksikliği genellikle semptom oluşturmazsa da, halsizlik ve yaygın vücut ağrısı gibi şikayetler gözlenebilmektedir (11).

Dünyanın çeşitli yerlerinde gerçekleştirilen çalışmalar COVID-19 tanısı almış hastalarda vitamin D seviyelerinin COVID-19 tanısı olmayan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermektedir (12-14) Liu ve arkadaşları tarafından yayınlanmış sistematik derlemede, COVID-19 tanılı hastalarda vitamin D seviyelerinin diğer hastalara göre daha düşük olduğu ve düşük D vitamini düzeylerinin COVID-19 riskinde artış ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (13). Aynı konudaki diğer bir sistematik derlemede ise vitamin D eksikliğin COVID-19 hastalık riskini artırmadığı tespit edilmiştir (15).

Tanımlayıcı ve gözlemsel çalışmalarda D vitamini eksikliği olan hastalarda mortalite ve ciddi seyirli vaka sayısının daha yaygın olduğu belirtilmektedir (15-17). Yisak ve arkadaşları tarafından Vitamin D eksikliğin hastalık şiddetinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (11). Yirmi yedi çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde COVID-19 hastalarındaki vitamin D eksikliğiyle hastalık şiddeti, hastaneye yatış ve mortalite oranları arasında anlamlı ilişki saptandığı rapor edilmiştir (15). Yine yakın dönemde yayımlanan bir çalışmada ileri yaştaki COVID-19 hastalarında D vitamini eksikliği ile hastalık süresinde uzama, akciğer tutulumunda ve ölüm riskinde artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandığı belirtilmiştir (18).

D vitamininin COVID-19'a karşı potansiyel faydasına ilişkin umut verici kanıtlar göz önüne alındığında, farklı formlarda ve dozajlarda D vitamini takviyesinin etkisini araştırmak amacıyla çalışmalar yürütülmektedir. Yirmi beş randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde vitamin D takviyesinin akut solunum yolu enfeksiyonu riskini azaltabileceği belirtilmektedir (19). Ling ve arkadaşlarının çok merkezli gözlemsel çalışmalarında bazal vitamin D düzeylerinden bağımsız olarak yüksek doz kolekalsiferol teda-

visinin COVID-19 hastalarındaki mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir (20). Benzer şekilde çift kör randomize kontrollü bir pilot çalışmada COVID-19 nedeniyle hastanede yatışı gereken hastalara vitamin D verilmesiyle hastalığın şiddetinin ve yoğun bakım gereksiniminin azaldığı gösterilmiştir (3). Brezilya'da, tek ve yüksek doz D vitamini uygulamasının değerlendirildiği çok merkezli çift kör randomize kontrollü bir çalışmada ise D vitamini verilmesinin hastanede yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine etkisiz olduğu tespit edilmiş ve bulguların COVID-19 hastalarında yüksek doz D vitamini uygulamasını desteklemediği ifade edilmiştir (21).

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği kılavuzunda, D vitamini eksikliği için toplum taraması önerilmezken, yüksek riskli kişilerde 25(OH) D düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. D vitamini düzeyinin <20 ng/mL olmasının tedavi gerektirdiği, yetişkinlerde günlük optimal D vitamini ihtiyacının 800-1500 IU/gün olduğu belirtilmektedir (22). Vitamin D'nin çok yüksek dozlarda uygunsuz kullanımı hiperkalsemi, renal yetmezlik vb. bulgularla karşımıza çıkan intoksikasyona neden olabilmektedir (23).

### Vitamin C

C vitamini (askorbik asit), suda eriyebilen, insan vücudunda depolanmayan ve fazlası vücuttan ter ya da idrar yoluyla atılan esansiyel bir vitamin türüdür (12). C vitamini metabolizmada sentezlenemediği için günlük diyetle yeterli miktarda C vitamini alınmalıdır. En iyi kaynakları turuncgiller, yeşil biber, çilek, brokoli, yeşil yapraklılar ve patatestir (24-26). C vitamininin bağışıklık hücrelerinin etkinliğini artırarak, anti-enflamatuar ve antioksidan etkisiyle bağışıklık sistemini modüle ettiği bilinmektedir. Nötrofillerin kemotaksisini ve fagositoz yeteneğini, makrofajların aktivasyonunu, interferon üretimini, T-lenfositlerin olgunlaşmasını artırır ve virüslerin çoğalmasını engeller (27). Enfeksiyonlar sırasında üretilen reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerini nötralize etmede de vitamin C'nin önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir (27). Soğuk algınlığı ve pnömoni dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar sırasında plazma ve bağışıklık hücrelerinde vitamin C düzeylerinde düşüş olduğu ve enfekte kişilerde ihtiyacının arttığı bildirilmiştir (28). Enfeksiyonları önlemede ve/veya tedavi etmede kullanılması uzun süredir araştırmacıların ilgisini çekmektedir (29). Literatürde C vitamini yan etkisiyle ilgili az sayıda bildirim olup, epidemiyolojik veriler ishal, karında şişkinlik, erkeklerde böbrek oksalat taşı oluşumu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (30, 31). Ciddi sepsis hastalarında intravenöz askorbik asit uygulamasının güvenliğinin değerlendirildiği faz 1 çalışmasında, 50 ve 200 mg/kg/gün dozlarının güvenli olduğu, iyi tolere edildiği, infla-

masyon ve endotel hasarının biyobelirteçlerini olumlu yönde etkileyebileceği belirtilmiştir (32). Benzer şekilde yakın dönemde yayımlanan 17 COVID-19 hastasının değerlendirildiği çalışmada, intravenöz vitamin C uygulamasıyla yan etki gözlenmediği, inflamatuvar belirteç düzeylerinde ise anlamlı azalma gözlemlendiği ifade edilmiştir (33). Shanghai'de yapılan bir çalışmada da orta-şiddetli COVID-19 hastalarının tedavisinde yüksek doz IV vitamin C kullanımının inflamatuvar yanıt, bağışıklık ve organ fonksiyonlarının iyileştirilmesi açısından faydalı olduğu rapor edilmiştir (34).

Çin'in Hubei eyaletinde üç merkezde gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmada 24 gr/gün intravenöz vitamin C uygulamasının oksijenizasyona olumlu katkısı olduğu, IL-6 seviyelerinde azalma sağladığı fakat 28 günlük mortalite üzerine etkisiz olduğu saptanmıştır (35).

Çok merkezli, prospektif randomize klinik çalışmada COVID-19 hastalarının semptomlarının %50 azalmasına kadar geçen süre, 8000 mg/gün askorbik asitin 2 veya 3 doza bölünerek uygulandığı 48 hastada 5.5 ± 3.7 gün iken, standart tedavi alan 50 hastada 6.6 ± 4.4 gün olarak bulunmuş, istatistiksel fark tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada gruplar arasında hastaneye yatış ve mortalite açısından da fark saptanmamıştır (36). Kumari ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif randomize kontrollü çalışmada 50 mg/kg/gün IV vitamin C uygulamasıyla semptom ve hastane yatış süresinde anlamlı azalma gözlenmiş, fakat mortalite oranları ve mekanik ventilasyon gereksiniminde fark saptanmamıştır (37).

### Sonuç

Vitamin C ve D'nin hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemi üzerinde çok sayıda yararlı etkisi olduğu bilinmektedir. Vitamin C ve D takviyesinin COVID-19 hastalarında yararlı olabileceğini bildiren çalışmalar olduğu gibi etkisiz olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır. COVID-19'un tedavisinde her iki vitamin için de yüksek dozda kullanımı destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Yüksek plazma düzeylerini sağlayacak kadar olmasa da en azından eksikliğini önleyecek kadar diyetle veya yerine koyma tedavisi ile alınmaları önerilir. Vitamin D ve vitamin C'nin COVID-19 açısından korunma ve tedavideki etkinliklerinin ve uygun dozlarının değerlendirildiği kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Shakoore H, Feehan J, Al Dhaheer AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?



- Maturitas. 2021;143:1-9.
2. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92(6):568-76.
  3. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Diaz JF, Lopez Miranda J, Bouillon R, et al. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751.
  4. Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep.* 2014;3:479.
  5. Edwards M, Cole Z, Harvey N, Cooper CJJARCP. The global epidemiology of vitamin D status. 2014;3(3):148-58.
  6. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. *Endocr Pract.* 2021.
  7. Hansdottr S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol.* 2008;181(10):7090-9.
  8. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009;183(9):5458-67.
  9. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:138-45.
  10. Sizar O, Khare S, Goyal A, Bansal P, Givler A. Vitamin D Deficiency. *StatPearls. Treasure Island (FL)2021.*
  11. Yisak H, Ewunetei A, Kefale B, Mamuye M, Teshome F, Ambaw B, et al. Effects of Vitamin D on COVID-19 Infection and Prognosis: A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;14:31-8.
  12. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolo A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 2020;12(5).
  13. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;104:58-64.
  14. Im JH, Je YS, Baek J, Chung MH, Kwon HY, Lee JS. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;100:390-3.
  15. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvao Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020:1-9.
  16. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. 2020:2020.04.24.20075838.
  17. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(4):508-11.
  18. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients.* 2021;13(3).
  19. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
  20. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients.* 2020;12(12).
  21. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(11):1053-60.
  22. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. 15.ed. Ankara;2020. Available from: [https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl\\_kilavuz/20210104143325-2021tbl\\_kilavuz5e76bb3d16.pdf](https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20210104143325-2021tbl_kilavuz5e76bb3d16.pdf).
  23. Rudneva LF, Androsova LA. [Long-term outcomes after acute vitamin D3 intoxication]. *Vopr Pitan.* 2004;73(4):11-3.
  24. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichle SW, Fowler AA. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients.* 2020;12(2).
  25. Maxfield L, Crane JS. Vitamin C Deficiency. *StatPearls. Treasure Island (FL)2021.*
  26. Bakan S, Deveboynu SN, Kartal FT. COVID-19 Pandemisinde Bağışıklık Üzerine Antioksidan Vitaminlerin Etkisi.3:140-8.
  27. Hemila H. Vitamin C and Infections. *Nutrients.* 2017;9(4).
  28. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017;9(11).
  29. Farjana M, Moni A, Sohag AAM, Hasan A, Hannan MA, Hossain MG, et al. Repositioning Vitamin C as a Promising Option to Alleviate Complications associated with COVID-19. *Infect Chemother.* 2020;52(4):461-77.
  30. Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):400-7.
  31. Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, Wolk A, Akesson A. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(5):386-8.
  32. Fowler AA, 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med.* 2014;12:32.
  33. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(12):1259-61.
  34. Zhao B, Ling Y, Li J, Peng Y, Huang J, Wang Y, et al. Beneficial aspects of high dose intravenous vitamin C on patients with COVID-19 pneumonia in severe condition: a retrospective case series study. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1599-609.
  35. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):5.
  36. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e210369.
  37. Kumari P, Dembra S, Dembra P, Bhawna F, Gul A, Ali B, et al. The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus.* 2020;12(11):e11779.

# COVID-19'DA KARDİYOTORASİK RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME VE YAPAY ZEKANIN ROLÜ

## CARDIOTHORACIC RADIOLOGICAL IMAGING AND THE ROLE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN COVID-19

Veysel Atilla AYYILDIZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı

**Cite this article as:** Ayyildiz VA. Cardiothoracic Radiological Imaging And The Role Of Artificial Intelligence in Covid-19. Med J SDU 2021; (ozelsayi-1):101-112.

### Öz

Covid-19'un görüntülemesiyle ilgili bulgular 2020'nin başlarında yayınlandığından beri çok şey öğrenildi. Görüntüleme çalışmalarını bildirmek için birçok sınıflandırma sistemi, karakteristik görüntüleme bulgularına dayanarak geliştirilmiştir. Görüntüleme artmış performans ve RT-PCR (Revers Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testine erişimin kolaylaşması sonucu görüntüleme yalnızca daha şiddetli hastalığı olan veya solunumu kötüleşen hastalar için endikedir. Enfeksiyon, asemptomatik tablodan şiddetli ve bazen ölümcül hastalığa kadar değişen bir spektrumda ortaya çıkmakla beraber, en sık akut akciğer hasarı görülür. Görüntüleme başlangıçta alternatif olarak BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile ortaya çıkıp sonradan muhtemelen RT-PCR'a kıyasla daha üstün bir test olarak, spesifik endikasyonlara dayalı daha sınırlı bir rol almıştır. Salgının başlarında, Covid-19 şüphesi olan hastalar için, RT-PCR testinin kullanılabilirliğinin sınırlı olduğu ve performansının belirsiz olduğu durumlarda triaj amacıyla göğüs görüntüleme için çeşitli sınıflandırma ve raporlama şemaları geliştirilmiştir. Çok sayıda çalışmada Covid-19'a özgü tipik bulgular ve alternatif tanıları öneren görüntüleme özellikleri araştırmacılar tarafından fikir birliğine varılarak önerilmiştir. Göğüs grafisi (GG) ve BT'deki akciğer tutulumunun derecesini değerlendiren bazı çalışmalar,

kritik hastalık ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile korelasyon göstermiştir. Pulmoner belirtilere ek olarak, tromboembolizm ve miyokardit gibi kardiyovasküler komplikasyonlar, bazen nörolojik ve abdominal belirtilere de sebep olabilen Covid-19'a atfedilmiştir. Son olarak yapay zeka, hem radyografi hem de BT açısından Covid-19 pnömonisinin hem tanı hem de prognosunda umut vadetmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid 19, Yapay zeka, Bilgisayarlı tomografi, Göğüs grafisi, RT-PCR

### Abstract

Much has been learned since the findings of Covid-19's imaging were published in early 2020. Many classification systems have been developed based on characteristic imaging findings to report imaging studies. As a result of increased performance in imaging and improved access to RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) testing, imaging is only indicated for patients with more severe disease or worsening breathing. Although the infection occurs in a spectrum ranging from asymptomatic to severe and sometimes fatal disease, acute lung injury is the most common. Imaging initially emerged with CT (Computed Tomography) as an alternative and subsequently played a more limited role based on specific indications, possibly as a superior

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** veysela06@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 25.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 07.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** V.A.A. 0000-0003-0252-9023

test compared to RT-PCR. Various classification and reporting schemes have been developed for triage in cases where RT-PCR availability is limited and its performance is uncertain. Interobserver agreement for features with typical findings unique to Covid-19 and features that suggest an alternative diagnosis is high in a large number of studies. Some studies evaluating the degree of lung involvement on chest X-ray and CT have correlated with critical illness and the need for mechanical ventilation.

In addition to pulmonary manifestations, cardiovascular complications such as thromboembolism and myocarditis have sometimes been attributed to Covid-19, which contributes to neurological and abdominal manifestations. Finally, artificial intelligence shows promise in both the diagnosis and prognosis of Covid-19 pneumonia in terms of both radiography and CT.

**Keywords:** Covid 19, Artificial intelligence, Computed tomography, Chest radiography, RT-PCR

## Giriş

Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun neden olduğu hastalık olan 2019 koronavirüs hastalığının (Covid-19) ilk görüntüleme bulguları yayınlandığından (1, 2) bu yana hastalığın klinik ve radyolojik bulguları hakkında çok şey öğrenildi. Çin'in Hubei Eyaletinde izole edilmiş bir hastalıktan dünya çapında iki milyondan fazla ölümle sonuçlanan küresel bir salgına dönüştüğü için, daha kapsamlı çalışmalar yayınlandı, hastalığın fizyolojik ve biyolojik çeşitliliği araştırıldı ve ekstratorasik bulguları rapor edildi. Bu derlemede, görüntüleme açısından Covid-19 hakkında bilinenleri özetlemeyi ve henüz bilinmeyenleri (ekstratorasik kardiyak belirtiler ve yapay zekanın rolü ile ilgili) ortaya koymayı hedefliyoruz.

### Covid-19'da Görüntüleme Endikasyonları

Çin'in Wuhan kentinde hastalığın ilk ortaya çıkışından ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Covid-19'u 11 Mart 2020 tarihinde bir salgın hastalık olarak resmen tanımladığından beri klinik endikasyonu olan hastalarda görüntüleme olarak göğüs grafisi (GG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) belirlenmiştir. Özellikle Çin'de şüpheli Covid-19 pnömonisinin tanısında rutin görüntüleme yapılması savunulurken, özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa gibi diğer ülkeler daha çok konservatif yaklaşımı önerdiler (3). Amerikan Radyoloji Koleji (4) Göğüs Radyolojisi Derneği ve Amerikan Acil Radyoloji Derneği gibi dernekler (5), rutin görüntülemenin, özellikle de BT'nin birinci basamak tanı testi olarak kullanılmasını önermediler.

Uzmanlar, tanının temelde nükleik asit testine dayanması sebebiyle BT'nin tanı değerinin sınırlı olduğunu, sık BT çekiminin diğer hastalara ve sağlık personeline enfeksiyon bulaşma potansiyelini arttırmamasından endişe duymuş, Covid-19'un BT bulgularının akut akciğer hasarının diğer nedenleriyle örtüşebildiğini veya normal bile olabileceğini ve BT'nin sonuçlarının has-

talığın yönetimini nadiren değiştirdiğini farketmişlerdir (3). Sonuç olarak görüntülemenin kesin rolü tartışmalı olmaya devam etmekte ve ülkelere ve kurumlara göre değişiklik göstermektedir.

Nisan 2020'de, Fleischner Society, klinisyenlere çeşitli sağlık kuruluşlarında torasik görüntülemenin kullanımını konusunda rehberlik etmek için çok uluslu bir fikir birliği bildirisini yayınladı (6). Fikirler değişen şiddette hastalıklara sahip (hafif, orta ve şiddetli) bilinen veya şüpheli Covid-19 enfeksiyonu olan hastaların etrafında üç klinik senaryoda toplanmıştır. Panel üyelerinin uzman görüşlerine dayanarak, aşağıdakileri içeren öneriler yayınlandı: Asemptomatik bireylerde Covid-19 için bir tarama testi olarak rutin görüntüleme endikasyonu yoktur. Covid-19 olan entübe edilmiş stabil hastalarda günlük GG endikasyonu yoktur. BT, enfeksiyonu atlattıktan sonra fonksiyonel yetmezlik, hipoksemi veya her ikisine sahip bireylerde endikedir.

### Covid-19'un Göğüs Grafisi ve BT'de Görüntüleme Özellikleri

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun göğüs görüntüleme bulguları, diğer insan koronavirüsleri (SARS, MERS), H1N1 ve diğer influenza virotiplerinin neden olduğu enfeksiyonların yanı sıra ilaç reaksiyonları ve bağ dokusu hastalıklarından kaynaklanan akut akciğer hasarları dahil olmak üzere diğer enfeksiyonlarla örtüşür veya bunları taklit eder (7). Salgının birçok bölgede grip mevsimi boyunca arttığı göz önüne alındığında, bu durum GG ve BT'nin tanı için özgüllüğünü daha da sınırlandırmıştır.

GG'deki Covid-19 bulguları, hastalığın erken evrelerinde normal izlenirken, ilerleyen evrelerde bazen bazalde ve tipik olarak periferik dağılım göstermekle birlikte tek taraflı veya bilateral akciğer opasiteleri şeklinde görülmektedir (8, 9). Erken araştırmalar, temelde GG'lerin Covid-19 teşhisi için nispeten düşük bir duyarlılıkta (% 69) olduğunu bildirmiştir. Kronik akciğer hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği gibi altta yatan komorbiditeler GG'nin yorumlanmasını zorlaştırabilse

de çalışmalar, birçok ayırt edici BT bulgularının GG'de görülebilir olduğunu göstermiştir (10, 11).

Covid-19 pnömonisinin tipik BT görünümü, akciğerin alt loblarında dağılan bilateral periferik opasitelerdir. Opasiteler genellikle buzlu cam opasitesidir bazen konsolidasyon alanları şeklinde izlenir. Genellikle nodüler veya kitle benzeri görünüme sahip olan bu opasiteler bu nedenle organize pnömoni paterni ile benzerlik göstermektedir (12, 13). Organize pnömoniyeye benzeyen ek görüntüleme paternleri arasında periliböler opaklaşma ve daha yoğun bir konsolidasyon halkası veya arki ile çevrelenmiş buzlu cam opasitesinin fokal, yuvarlak alanı olarak tanımlanan "ters halo" işareti bulunur. Diğer enfeksiyonları ilaç toksisitesini taklit edebilen yaygın buzlu cam opasitesi de bildirilmiştir (13). Covid-19 pnömonisinin prototipik BT özellikleri iyi tanımlanmış olmasına rağmen, klinik pratikte birçok hasta görüntüleme bulgularının bir kısmına sahiptir. Opasiteler tek taraflı olabilir, yuvarlak bir morfolojiye sahip olabilir. Alternatif olarak, opasiteler üst lob baskınlığına sahip olabilir, ancak yine de periferik veya subplevral dağılılabılır. Belirsiz olan BT özellikleri de Kuzey Amerika Radyoloji Derneği (RSNA) BT raporlaması üzerine fikir birliği beyanı gibi kılavuzlarda tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır (13). Bunlar, Covid-19 'da bildirilen ancak güvenli bir radyolojik tanıya varmak için yeterince spesifik olmayan görüntüleme bulgularını içerir. Örneğin, konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz yaygın veya perihiler buzlu cam opasiteleri, ödem veya alveolar kanama gibi çeşitli diğer enfeksiyöz ve bazı nonenfeksiyöz süreçlerle ortaya çıkabilen dağınık yuvarlak olmayan opasiteler olarak karşımıza çıkabilir.

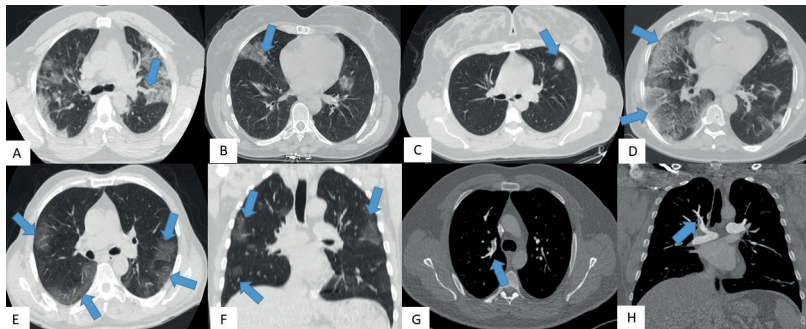
Covid-19 pnömonisinde, buzlu cam opasitesi olmaksızın lobar veya segmental konsolidasyon, değişken küçük pulmoner nodüller, pulmoner kavitasyon, sep-

tal kalınlaşma, plevral efüzyon ve pnömotoraks dahil olmak üzere bazı BT özellikleri nadiren görülür. İlginç bir şekilde, mekanik ventilasyon uygulanan Covid-19 hastalarında barotravma oranının, akut respiratuar distres sendromunun diğer nedenleri olan hastalara göre çok daha yaygın olduğu bildirilmiştir (% 24'e karşın % 11) (14). Covid-19 pnömonisinde görülen BT bulguları Şekil-1'de topluca gösterilmiştir

### Göğüs Grafisi ve BT'de Zaman İçinde Covid-19 Bulgularındaki Değişim

Karakteristik Covid-19 görüntüleme bulgularının varlığı tanı ve risk sınıflandırmasında yardımcı olsa da, hem GG hem de göğüs BT'sinin enfeksiyonun ilk aşamalarında anormal akciğer bulgularından yoksun olabileceği, semptom başlangıcından sonraki iki gün içinde görüntülenen hastalarda normal BT oranlarının % 56'ya kadar çıkabileceği dikkate değerdir (15). Bu nedenle, normal bir GG ve BT, hastalığı güvenilir bir şekilde dışlamamaktadır.

Pan ve arkadaşları BT'de akut ve subakut Covid-19 'un dört geçici aşamasını tanımladı; başlangıç fazında anormalliklerin buzlu cam opasitesi olarak ortaya çıkıp, tek taraflı olabileceği ve akciğerde karakteristik periferik dağılımdan yoksun olma eğiliminde olabileceğini ortaya koymuşlardır (16). Hastalar hastalığın 5. gününden 8. gününe doğru progresyon gösterdiğinde pulmoner opasiteler daha yaygın hale gelip birleşerek her iki akciğeri etkileyecek hale gelmektedir (Şekil 2). Hastalığın pik dönemi yaklaşık 9 ila 13 gün arasında gerçekleşir ve akut akciğer hasarının gelişimine paralel olarak daha yaygın konsolidasyona sahiptir (2, 4, 16). Bu durum GG'deki anormalliklerin semptom başlangıcından 10 ila 12 gün sonra en yaygın olduğunu bulan araştırmacılarla aynıdır (8). Hastalar arasında farklılıklar vardır, ancak yaklaşık iki haftadan itibaren çoğu gerileme aşamasına girer (17). Bu dönemde,



Şekil 1

Covid-19 pnömonisinde aksiyal ve koronal BT kesitlerinde görülen bulgular. A ve B. Genişlemiş damar bulgusu. C. Halo işareti. D. Hava bronkogramı içeren crazy paving paterni (Arnavut kaldırımı görünümü şeklinde konsolide hale gelmiş pnömoni alanları. E ve F. Tipik bulgu olan bilateral periferik subplevral buzlu cam dansitesinde alanlar. G ve H. Sağ üst loba giden segmenter pulmoner arter dalının proksimal kesiminde lümen içi trombus.

konsolidasyon azalabilir ve enfeksiyonun başlangıç aşamalarında bulunmayan lineer opasiteler, "ters halo" işareti ve "crazy-paving"(arnavut kaldırımı) paterni gibi diğer belirtiler ortaya çıkabilir. Enfeksiyonun ilk birkaç haftasında plevral efüzyonlar nadirdir, kaviteasyon nadirdir ve pulmoner fibrozis beklenmez.

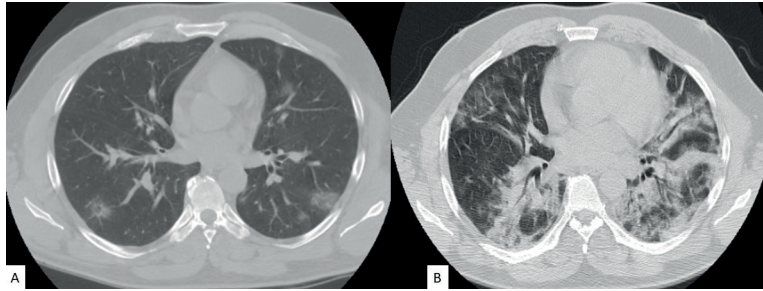
Haftalar içinde, hem GG hem de BT'deki pulmoner bulgular geriler veya daha organize bir aşamaya dönüşebilir; bu durumda buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon alanları daha retiküler opasitelere dönüşür ve fibrozis, hacim kaybı, yapısal distorsiyon ve traksiyonel bronşektazi ile ilişkili olabilir (Şekil 3).

### Hastalık Değerlendirmesinde BT'de Hastalık Şiddeti Nasıl Bir Rol Oynar?

Covid-19'da görüntüleme yoluyla hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi; hastaneye yatış ihtiyacı, entübasyon zamanlaması, hastalığın seyri prognozu ve tedavinin etkinliği ile ilişkili klinik kararlar hakkında bilgi verebilir. BT, tekrarlanabilir niceliksel şiddet puanlamasına olanak sağlayabilir ve özellikle hafif hastalığı tespit etmede, farklı zaman aralıklarındaki değişikliği karakterize etmede ve hastalığın yayılımını ortaya koymada yardımcı olabilir.

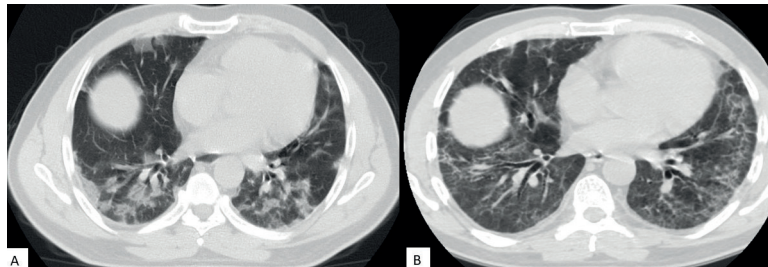
Covid-19 'da BT'de akciğer tutulumunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Niteliksel yöntemler parankimal hastalığı hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırır. Semikantitatif yöntemler, lobar veya zonal tutulumu çeyreklere göre tahmin eder (% 0-25,% 26-49,% 50-75,% 76-% 100) (17), <% 5 lobar tutulumu da bazen kullanılır (18). Makine öğrenmesini kullananlar dahil olmak üzere yazılım tabanlı nicel yöntemler, toplam akciğer tutulumunun yanı sıra buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyon alanlarının yüzdesini hesaplamak için kullanılabilir ve insanların hesapladığı semikantitatif tahminlerden daha yüksek doğruluğa sahip olabilir (19-21).

Çeşitli çalışmalar, BT'deki parankimal tutulumun yayılımı ile semptomların şiddeti, oksijenasyon durumu, enfeksiyon ve inflamasyonun belirli laboratuvar ölçümleri gibi parametrelerle tanımlanan hastalığın ciddiyetinin klinik değerlendirmesi arasında korelasyon göstermiştir. Semikantitatif ve kantitatif çalışmalar, şiddetli ve kritik hastalığı olan hastalar için, daha az şiddetli hastalığı olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek BT şiddet skoruna sahipti (22). 189 yatan hastayı içeren bir çalışmada, BT'de parankimal opasitelerin yarı otomatik segmentasyonu ile ölçülen ortalama akciğer tu-



Şekil 2

Aksiyel BT kesitlerinde hastalığın progresyonu (A'dan B'ye) sonucunda pulmoner opasitelerin daha yaygın hale gelip birleşerek her iki akciğeri etkilemesi.



Şekil 3

Tanı anında aksiyel BT'de bilateral periferik subplevral inflamasyonu temsil eden buzlu cam dansiteleri ve tedavi sonrası kontrol görüntülemelerde fibrozisi temsil eden buzlu cam dansitesi zemininde yaygın retiküler dansiteler, yapısal distorsiyon ve eşlik eden traksiyonel bronşektaziler.

tulum hacmi, kritik hastalarda (% 38,5), kritik olmayan hastalara (% 5,8) göre daha yüksek olup %23'lük bir eşik değer için bu iki grubu% 96 duyarlılık ve özgüllükle ayırt etmektedir (23). 78 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 0 ile 20 arasında değişen yarı kantitatif bir toplam BT şiddet skoru, yüksek doğruluk ile hafif, orta ve şiddetli klinik hastalığı okuyucular arasında yüksek korelasyonla (0,976) birbirinden ayırt etmiştir (22).

BT şiddet skorları ayrıca, hastalık şiddeti ile ilişkili serum belirteçleri ile korelasyon gösterir. Hastanede yatan 84 hastanın katıldığı bir çalışma, lenfosit sayısı ve yüzdesi, nötrofil yüzdesi, C-reaktif protein ve prokalsitonin seviyeleri ile anlamlı korelasyon gösterdi (tümü p <0.05) (24). 106 hastanın katıldığı bir başka yarı kantitatif çalışma, BT şiddeti ile interlökin-6 ve interlökin-2R gibi inflamatuvar sitokin seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterdi (25). Ek çalışmalarda da benzer korelasyonlar gözlemlendi (26, 27). BT şiddet skorlaması, klinik triaj ve prognoz değerlendirmesi için umut verebilir ve daha yüksek BT şiddet skorları, ortaya çıkabilecek klinik sonuçları tahmin edebilir (27, 28). Hastanede yatan 572 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, toplam akciğer tutulumu% 50'den fazla olan hastaların % 70'i yoğun bakım ünitesine yatırıldı veya başvuru sırasında yapılan BT'den sonraki yedi gün içinde öldü, ancak bu oranlar akciğer tutulumu % 50'den daha az olanlarda daha düşüktü (18).

0'dan 25'e kadar değişen skala sisteminin kullanıldığı 130 hastadan oluşan acil servise başvuran hastaların olduğu bir çalışmada BT skoru 18 ya da daha üstünde olanlar artmış mortalite riski ile korele idi (26). Daha yüksek yarı kantitatif toplam şiddet skorları ve multilobar tutulum, gözlem için hastaneye yatırılan 128 hastayı içeren bir çalışmada artan ölüm riski ile ilişkiliydi; ölüm, BT şiddet skoru 15 veya daha yüksek olan hastalarda daha yaygındı ve BT şiddet skoru, yaş ve birkaç inflamatuvar serum belirtecini içeren çok değişkenli bir analizde mortalite için tek bağımsız risk faktörü idi (28). Bununla birlikte, BT şiddet skorları, hasta prognozu ile ilişkili birçok klinik ve laboratuvar parametrelerinden yalnızca biridir (29). Enfeksiyonu olup asemptomatik olan ve BT'de parankimal tutulumu olan hastaların büyük çoğunluğu semptomatik olan hastalarla örtüşmektedir (30). Klinik açıdan şiddetli hastalarla orta derecede şiddetli olan hastaların BT şiddet skoru örtüşmektedir (28) Bu sonuçlar tek başına BT şiddet skorundan klinik sonuçları tahmin etmenin zor olduğunu ortaya koymaktadır. Hastaların yönetiminde BT şiddet puanlamasının yararlılığına ilişkin klinik çalışmalar hala devam etmektedir.

### Hastalık Değerlendirmesinde Göğüs Grafisindeki Hastalık Şiddeti Nasıl Bir Rol Oynamaktadır?

Göğüs grafisi, şüpheli veya bilinen Covid-19 hastalarını değerlendirmek için genellikle ilk tanılal görüntüleme testidir. Grafideki anormalliklerin şiddeti ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar, akciğerdeki yayılımın ve opasitelerin dansitesinin artışının daha şiddetli klinik belirtiler, daha yüksek yoğun bakım ünitesine yatış oranları ve ölümle ilişkili olduğunu göstermiştir (31). 338 genç yetişkinin yer aldığı retrospektif bir çalışmada, grafideki şiddet skoru maksimum 6 üzerinden olacak şekilde  $\geq 2$  puan ve obezite hastaneye yatışın bağımsız prediktörleriydi. Hastaneye yatırılanlar arasında grafideki şiddet skorunun  $\geq 3$  olması endotrakeal entübasyonun bağımsız bir belirleyicisiydi (11). 1157 kişi üzerinde radyolojik açıdan akciğer ödeminin değerlendirildiği (RALE: Radiologic Assessment of Lung Edema) skorlamayı içeren değişken klinik faktörlerin olduğu bir çalışmada, RALE skorundaki her birim artışında tehlikenin arttığını, yoğun bakım ünitesine yatışın 1.49 ve ölüm için riskin 1.23 kat arttığını bulmuştur (31). Hollanda'dan bir grup, hastanede yatan 356 hastanın 4 zondan oluşan ve 0-2 şiddetine dayalı 0-8 GG skoru içeren retrospektif bir çalışmasında risk modeli oluşturdu. Yoğun bakım ünitesine yatırılması gereken veya ölen hastaların grafi skorları (ortalama 4.4), yoğun bakım ihtiyacı olmayan veya ölmeyenlere göre (ortalama 3.3), (p <0.01) anlamlı olarak daha yüksekti. Üstelik başvuru anında bilateral akciğer tutulumu kritik hastalığı olan hastaların % 86'sında mevcutken, olmayanların % 73'ünde mevcuttu (32). Normal veya normale yakın GG'li hastalar tipik olarak iyi bir klinik seyir gösterir. 72 puanlık grafi şiddet skoru kullanan 109 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, semptomların başlangıcından sonraki 6-10. günler arasında <5 şiddet skorunun, ek oksijen gereksinimi için 95.45 ve yoğun bakım ünitesine yatış için 100 negatif tahmin değerine sahip olduğunu göstermiştir (33).

Asemptomatik veya minimal semptomatik, 1964'ü göğüs grafisine sahip olan 5621 erkekte oluşan retrospektif bir çalışmada, hastaların % 98'inde grafi normal olarak bildirilmiştir. Ek oksijen ihtiyacı ve yatarak tedavi sadece dört kişi için (% 0,2) gerekli bulunmuştur (34). Bu çalışmalar, minimal semptomu olan veya hiç semptomu olmayan hastalar için görüntülemenin genellikle endike olmadığı görüşünü desteklemektedir. Mekanik ventilasyon gerektirenler de dahil olmak üzere stabil hastaların rutin radyografik olarak izlenmesi önerilmemektedir (6).

GG için çeşitli puanlama sistemlerini karşılaştıran çalışmalar yapılmamıştır ve her sistemin kendine özgü avantajları vardır. Rutin klinik uygulamada, normal

veya minimal bulguları olan hastalar muhtemelen iyi huylu bir klinik seyir izleyecektir, oysa daha yaygın akciğer opasiteleri olan hastaların destekleyici oksijen tedavisi, yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyması daha olasıdır.

### **BT ve Radyografide Covid-19 Şüphesini Ortaya Koymada Hangi Raporlama Sistemleri Faydalı Bulunmuştur?**

Pandeminin erken dönemlerinde, RT-PCR testine erişimin sınırlı olduğu zamanlarda, hastalık prevalansının yüksek olduğu dönemde Covid-19 şüphesi olan hastaların GG ve BT incelemelerini raporlamak için birkaç raporlama sistemi önerildi. Bu sistemler, Covid-19 'u temsil eden BT'de akciğer anormalliklerinin olasılığını ortaya koymayı amaçlayan standardize edilmiş dil ve tanı kategorileri sağlar. Raporlama sistemleri, Kuzey Amerika Radyoloji Derneğinin (RSNA) Uzmanlarının fikir birliği beyanını içerir (13). Hollanda Radyoloji Derneği tarafından geliştirilen CO-RADS (35), İngiliz Göğüs Görüntüleme Derneğinin sınıflandırması (36), COVID-RADS (37) ve COVID-19 S (38) sınıflamalarını içermektedir. RSNA Uzman fikir birliği beyanına ilişkin bir çalışmada, Covid-19 şüphesi olan yaklaşık 300 hastanın retrospektif incelemesinde torasik radyolog gözlemciler arasında mükemmel fikir birlikteliği bulundu (39).

572 semptomatik hastanın (142 RT-PCR ile doğrulanmış Covid-19 ve 430'u doğrulanmadan) BT taramalarının retrospektif çalışmasında, tüm okuyucular arasında CO-RADS derecelendirmesi için orta düzeyde bir uyum gösterdi (40).

Önerilen GG raporlama dili ve kategorileri arasında İngiltere Torasik Görüntüleme Derneği (41) ve çok merkezli bir Amerikan grubu (42) yer almaktadır. İngiltere Torasik Görüntüleme Derneği kılavuzlarının geriye dönük bir çalışması, "klasik" ve "olası kategoriler" için gözlemciler arası önemli bir anlaşma (Fleiss 'k = 0.61) ortaya koymuştur. " Covid-19 için Belirsiz" (k = 0,23) ve " Covid-19 Olmayan" (k = 0,37) kategorileri için anlaşma sağlandı (43). Bu çalışmanın yazarları, gözlemciler arası uyumu iyileştirmek ve Covid-19 hastalarını " Covid-19 Olmayan" olarak etiketlemekten kaçınmak için son iki kategorinin tek bir " Covid-19 klasik değil" kategori olarak birleştirilmesini önermektedir.

BT'nin rolü, dünyanın başka yerlerinde kullanımın çoğunlukla pulmoner emboli (PE) gibi spesifik endikasyonlarla sınırlı olduğu yerlerde daha sınırlı olmuştur (6).

RT-PCR'ye artan erişim ve sonuçların kısa sürede ortaya çıkması ile, hastalarda bu sınıflandırma sis-

temlerinin ileriye dönük değeri belirsizdir. Tüm bu sistemlerin pozitif prediktif değeri, topluluktaki Covid-19 yaygınlığına göre büyük ölçüde değişmektedir. Bununla birlikte, klinik olarak Covid-19 olduğundan şüphelenilmeyen ancak oldukça düşündürücü BT bulguları olan hastalar için BT'nin tanısal performansını değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (5, 6). Her bir sınıflandırma sistemi, sırasıyla tipik bulgular olduğunda veya olmadığında hastalığın varlığını veya yokluğunu önermede yardımcı olabilirken, herhangi bir sistemin değeri hastalık prevalansına ve RT-PCR'ye erişim ve sonuçlanma hızına bağlı olarak değişecektir. Bu konuda radyolog tecrübesi de rol oynamaktadır.

### **Covid-19 'un BT'de Tespiti İle RT-PCR Tespiti Neden Tartışmalı?**

SARS-CoV-2 dahil viral enfeksiyon tanısı, biyolojik olarak genetik materyali tanımlamak için RT-PCR testine dayanır (44, 45). RT-PCR'nin kullanımı ve buna olan erişim 2020'nin ilk yarısında sınırlıydı ve bu nedenle Covid-19 pnömonisinin erken triajı ve tedavisi için BT kullanıldı. Bu nedenle, erken literatürde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun spesifik tanımı net olmayıp, BT ile ve RT-PCR ile birlikte tanımlanmaları tamamlayıcıdır. RT-PCR, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun teşhisi için referans standart test olarak kabul edilmekle birlikte, mükemmel değildir.

RT-PCR yanlış negatif sonuçlar ortaya koyabilir çünkü tanısal performansı, yetersiz örnekleme ve biyolojik materyallerden nükleik asitlerin yanlış ekstraksiyonu, farklı testlerin doğruluklarındaki varyasyonlar veya düşük başlangıç veya geç viral yük gibi birçok faktörden etkilenebilir (46, 47). Yanlış negatif BT sonuçları, RT-PCR pozitif hastaların % 3-56'sında bildirilmiştir (48). Pnömoninin BT bulguları, tipik olarak enfeksiyondan 6-11 gün sonra gelişme eğilimindedir (49). Semptomatik kişilerde RT-PCR'ye kıyasla BT için daha yüksek duyarlılık bildirilmiştir (48, 49). Bu tür sonuçların, özellikle sadece orta ila şiddetli semptomları olan hastaların dahil edilmesi gibi çeşitli faktörlere bağlı olabileceği savunulmuştur (54).

RT-PCR ve BT uyumsuzluğunun yorumlanması zordur ve çeşitli faktörlerle karıştırılır (50). Büyük bir meta-analizde, BT için ortaya konulmuş duyarlılık% 94 ve RT-PCR için % 89 idi (51).

RT-PCR'nin özgüllüğü optimal iken, BT bulguları patognomonik olmaktan uzaktır. Cochrane Veritabanından yapılan sistematik inceleme, şüpheli vakaları içeren çalışmalarda duyarlılık ve özgüllükte önemli ölçüde azalma olduğunu bildirdi. Pozitif BT sonucu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda % 86 ve ol-

mayan hastalarda % 82 idi. Bu nedenle, BT'nin özgül- lüğü Covid-19 pnömoni tanısı için zayıftır (52).

Covid-19 teşhisinde ve herhangi bir klinik ortamda görüntüleme testlerinin doğruluğu, hem Covid-19 hem de karşılaştırılabilir viral pnömonilerin yanı sıra diğer klinik-radyolojik taklitçilerin prevalansından etki- lenir. Bu sorun, göğüs BT'sinin pozitif prediktif değeri- nin (PPV) önemsiz olduğu düşük Covid-19 oranının (<% 10) olduğu bölgelerde görülmüştür (51).

### **Covid-19'da Yapay Zekanın Rolü Nedir?**

Görüntülemeye dayalı yapay zeka, hastalığın teşhisi, hastalık ölçümü, ciddiyet değerlendirmesi ve hastalığın prognozunda potansiyel olarak önemli bir role sahiptir. Radyologların iş yükünü azaltmak, iş akışını kolaylaş- tırmak, teşhis doğruluğunu iyileştirmek ve kaynak tah- sisini kolaylaştırmak için bir araç olarak önerilmiştir.

Çalışmalar, Covid-19 'u diğer pnömoni türlerinden ayırmak ve hastalık şiddetini tahmin etmek için BT ve GG kullanmaya odaklanmıştır. Li ve arkadaşları. Covid-19 pnömonisini toplum kökenli pnömoniden ve diğer akciğer hastalıklarından (53) ayırmak için 3322 hastadan elde edilen 4352 BT taramasında tam oto- matik bir çerçeve geliştirdi. Covid-19 algılama sinir ağı (COVNet), hastalığı tespit etmede tarama başına% 90 duyarlılık ve% 96 özgüllük elde etti. Bai ve arkadaş- ları Covid-19 'u diğer akciğer hastalıklarına sekonder gelişen pnömonilerden ayırt etmek için 1186 hastanın (521 Covid-19 vakası ve 665 Covid-19 olmayan pnö- moni vakası) BT taramalarını kullandı (54). Bağımsız testlerde, model% 87 doğruluk,% 89 duyarlılık ve% 86 özgüllük elde etti.

Yazarlar, yapay zekanın radyologların performansını iyileştirme yeteneğini de gösterdiler. Çin hastanele- rinden 905 hastayı kullanan çalışmada, Mei ve ark. Covid-19 hastalarının hızlı teşhisi için BT bulgularını klinik semptomlar, maruziyet öyküsü ve laboratuvar testleriyle entegre ederek yapay zeka algoritmaları geliştirdiler (55). 279 hastadan oluşan bir test setin- de, yapay zeka sistemi kıdemli bir torasik radyolog ile karşılaştırıldığında eşit duyarlılığa sahipti. Ek olarak, yapay zeka sistemi, BT'leri normal olup Covid-19 için RT-PCR testiyle pozitif saptanan hastaların tespitini iyileştirerek 25 hastadan 17'sini (% 68) doğru şekilde tanımlamıştır.

Zhang ve ark. Covid-19 pnömonisini teşhis etmek ve hasta prognozunu tahmin etmek için 4154 hastadan 6752 göğüs BT taramasına dayanan yapay zekayı kullanarak en büyük ve en kapsamlı çalışmayı ger- çekleştirdi (56). Covid-19 pnömonisini toplum köken- li pnömoni ve normal kontrol grubundan ayırt etmek

amacıyla yapay zeka sistemini doğrulamak için, ya- zarlar Çin'de üç prospektif pilot çalışma gerçekleştirdi. Yapay zeka sistemi, genç radyologlardan daha üstün ve daha deneyimli radyologlarla karşılaştırılabilir ge- nel bir performansla istikrarlı ve iyi sonuçlar elde etti.

GG kullanarak Covid-19 vakalarının derin öğrenmeye dayalı triajı için birkaç çalışma yapılmıştır. Murphy ve ark. 24.678 GG görüntüsü üzerinde eğitilmiş bir yapay zeka sisteminin (CAD4COVID-Xray) performansını değerlendirdi ve Covid-19 pnömonisinden şüpheleni- len hastaların 454 GG görüntüsünden oluşan bir test setinde performansı altı radyoloğunla karşılaştırdı (57). Yapay zeka sistemi, GG görüntülerini Covid-19 pnömonisi olarak doğru bir şekilde sınıflandırdı ve mümkün olan en yüksek hassasiyetlerinde her oku- yucudan önemli ölçüde daha iyi performans gösterdi. Li ve ark. GG'lere atanan radyolog açıklamalı akciğer hastalığı şiddet skorları ile ilişkili Siamese adlı sinir ağı tabanlı şiddet skoru geliştirdiler (58). Hastaneye ilk geldiği esnada entübe edilmeyen hastalarda GG şiddet skoru hastaneye yatıştan sonraki üç gün içinde takip eden entübasyonu veya ölümü % 80 doğruluk ile öngörmüştür.

Özetle, BT ve GG'ye dayalı yapay zeka, Covid-19 pnömonisinin hem tanısında hem de prognozunda varlığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, bu ya- pay zeka algoritmalarını rutin klinik yönetime enteg- re etmek için ilk olarak, açık kaynak veri kümeleri ve kodlamanın, makine öğrenimi sınıflandırıcılarının per- formansını eğitmesi, test etmesi ve değerlendirmesi için daha geniş bir topluluğun üzerinde yapılmasını şiddetle savunmaktayız. Birincisi Kuzey America Rad- yoloji Derneğinin uluslararası son yayınında örneklen- miş olan Covid-19 Açık Erişimli Radyoloji Veritabanı (RICORD) (59); ikincisi, gerçek genelleştirilebilirliğin ileriye dönük bir çalışma tasarımında gerçek zamanlı olarak değerlendirilmesi gerekecektir. Bu modeller- den biri veya birkaçı ileriye dönük olarak doğrulanabi- lirse, hafif semptomlardan ölüme kadar değişen has- talık spektrumu boyunca hastalar için özelleştirilmiş tedavi algoritmalarını ve kılavuzları bilgilendirebilir ve Covid-19 'un yeniden ortaya çıkışında ve gelecekte- ki pandemilerde yapay zeka tabanlı görüntülemenin daha büyük bir rolünün önünü açabilir.

### **Covid-19 'un Pulmoner Vasküler Etkileri Nelerdir?**

Covid-19'un pulmoner makrovasküler ve mikrovaskü- ler belirtileri, başlangıçta yeterince bilinmemekle bir- likte, radyoloji, klinik ve patoloji literatüründe artan ilgi görmüştür. Mevcut bilgiler, ağırlıklı olarak şiddetli has- talığı olan hastalara odaklanan ve hafif veya asempto- matik hastalarla ilgili çok sınırlı veri içeren çalışmaları yansıtmaktadır. Sonuç verileriyle daha yüksek düzey-



de kanıtlar sunan, prospektif randomize çalışmalar şu an için oldukça eksik görünmektedir.

Tanı için görüntüleme algoritmaları, Covid-19 salgını sırasında, genellikle radikal bir şekilde gelişti. Bu değişiklikler, kılavuzlardaki farklılıkları, kaynakların kullanılabilirliğini, Covid-19 yaygınlığını ve kurumsal deneyimi yansıtan farklı ülkelerde, bölgelerde ve kurumlarda büyük ölçüde farklılık göstermiştir. Pandemi sırasında farklı popülasyonlarda tanısal görüntüleme kullanımındaki farklılıklardan kaynaklanan ve pandemi öncesi uygulamalarla karşılaştırıldığında verilerdeki değişkenlik, analitik bir ikilem olmaya devam etmektedir. Bu, özellikle hastalık prevalansından (test öncesi olasılık) ve tanısal modaliteden (60) büyük ölçüde etkilendiği gösterilen akut pulmoner emboli görüntülemesi için geçerlidir.

BT pulmoner anjiyografi (BTPA) akut Pulmoner Emboli (PE) için dominant tanısal görüntüleme testi olmaya devam etse de, yatak başı US'si yoğun bakım ünitesinde kritik hastalarda sıklıkla yapılmaktadır (61)

Sağ kalp yüklenmesi belirtileri ile birlikte D-dimer yüksekliği olan hastalarda klinik olarak pulmoner emboli tanısı konabilir. Covid-19 sırasında ventilasyon-perfüzyon akciğer taramasının kullanımındaki değişiklik, aerosolize ventilasyon ajanının sızma riski ve enfeksiyonu kontrol etmedeki zorluklar ve endişeler nedeniyle bazı merkezler, normal GG'ye sahip stabil hastalar için yalnızca perfüzyon taraması yapmaktadır (62).

Eldeki kanıtlar, Covid-19'lu hastalar arasında akut pulmoner emboli ve diğer trombotik olayların artmış insidansı olduğunu göstermektedir. Helms ve ark. Fransa'da dört yoğun bakım ünitesinden Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) olan 150 Covid-19 hastası olan prospektif bir kohortu tanımladı (63). Primer bulgu herhangi bir trombotik olaydı. Başta pulmoner emboli olmak üzere BT ile teşhis edilen 64 trombotik komplikasyon vardı. Geçmişte eşleştirilmiş, Covid-19 olmayan ARDS kohortu ile karşılaştırıldığında, tüm hastalarda profilaktik veya terapötik antikoagülasyona rağmen Covid-19 hastalarında % 11,7'ye karşı % 2,1 daha fazla pulmoner emboli vardı.

Kaminetzky ve ark. BTPA uygulanan Covid-19 'u olan 62 hastadan (% 65 erkek, ortalama yaş 58 yıl) ve tek bir New York kurumundan Covid-19 öncesi dönemden eşleşen 62 hastadan oluşan retrospektif bir kohort tanımladı (64). Covid-19 olmayan kohort ile karşılaştırıldığında Covid-19 hastalarında daha yüksek bir BTPA pozitiflik oranı buldular (% 37.1'e karşı % 14.5). New Yorktaki aynı kurumda hastanede yatan 3334 hasta üzerinde yapılan bir gözlemsel kohort çalışması,%

3,2'de (n = 106) akut pulmoner emboli dahil olmak üzere % 16 trombotik komplikasyon oranı bulmuştur (65). Diğer seriler, hastanede yatan Covid-19 hastalarında BTPA'da akut pulmoner emboli prevalansını % 6,4 -% 30 arasında değişen oranda tanımlamıştır.

Akciğerlerde genişlemiş damar bulgusu ile ilgili, pandeminin erken dönemlerinde kontrastsız BT'de etiyojisi ile ilgili bazı tartışmalar ortaya konmuştur. Olası açıklamalar küçük pulmoner embolileri, in situ pulmoner vasküler trombozu ve artmış pulmoner kan akımını içermektedir. Her iki süreci de destekleyen patolojik veriler vardır ve ek çalışmaların yapılması daha fazla açıklama için faydalı olacaktır (66, 67).

Covid-19 hastalarının akciğerlerindeki pulmoner arterlerin in situ trombozu, beklenenden daha düşük eşzamanlı derin ven trombozu oranları ile birlikte distal pulmoner vasküler yapılarda orantısız bir şekilde yerleşmiş pıhtıları gösteren kohort çalışmaları ile desteklenmektedir. (68) Cavagna ve ark. BTPA uygulanan 101 hastadan oluşan bir İtalyan popülasyonunda benzer sonuçlar bildirmiştir. Pulmoner emboli veya trombus, hastaların% 90'ından fazlasında segmental ve daha distal damarlarda mevcuttur (69).

Otopsi çalışmaları, Covid-19 'dan ölen hastalarda çeşitli pulmoner vasküler anormallikler göstermiştir. Bulgular patofizyoloji ve görüntüleme bulgularına ışık tutmaktadırlar. Lax ve ark. prospektif bir seride tüm hastalarda küçük ila orta büyüklükte pulmoner arterlerde profilaktik antikoagülasyona rağmen % 91 oranında tromboz buldu, ancak hiçbirinde klinik olarak şüphelenilmedi (70). Fox ve ark. diffüz alveolar hasara ek olarak inflamasyon ve kanama ile ilişkili yaygın küçük damar trombozunun baskın bir paternini bulmuşlardır (71). Ackermann ve ark. alveolar kapiller mikrotrombi dahil olmak üzere pulmoner vasküler yatak boyunca mikroanjiyopati tromboz ve hücre içi virüs ile şiddetli endotel hasarı dahil olmak üzere ayırt edici vasküler özellikler buldu. Ayrıca, artan kan akışı, vasküler genişleme ve sonuçta ortaya çıkan damar duvarı stresine yanıt olarak ortaya çıkan intususeptif anjiyogenez yoluyla yaygın yeni damar oluşumunu buldular (72, 73).

Lang ve ark. pulmoner embolisi olmayan hastalarda pulmoner damar genişlemesi ve akciğer opasitelerinin proksimal ve distalinde artmış perfüzyon tanımladı (74). Disfonksiyonel yaygın inflamatuvar bir süreç nedeniyle normal vazokonstriksiyon yerine bölgesel vazodilatasyon olduğunu öne sürmüşlerdir. Hipoventile bölgelere yapılan bu paradoksal şant, kısmen, iyi görünen derin bir hipoksik Covid-19 hastası olan "mutlu hipoksik" in yeterince anlaşılmamış klinik fenomenini açıklayabilir.

Şiddetli Covid-19'da diğer karmaşıklıkların yanı sıra, multiorgan yetmezliği, ARDS ve farklı damarlardaki trombozları olan hastalarda PE'nin mortaliteye katkısını değerlendirmek zor olmuştur. Bununla birlikte, trombotik komplikasyonların daha fazla tanınması ve antikoagülasyon önerilerinin yayınlanmasıyla (75), antikoagülasyonun iyileşmiş sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır (76). Hollanda Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü, hastanede yatan tüm COVID-19 hastaları için profilaktik düşük moleküler heparin ve profilaktik antikoagülasyon kullanımına ve derin ven trombozu veya pulmoner emboli için görüntüleme kararına birlikte rehberlik etmesi için D-dimer seviyelerinin izlenmesini önermektedir (Klinik tablo ve YEARS kriterleri ile) (75). YEARS klinik karar kuralı 3 maddeden (DVT'nin klinik belirtileri, hemoptizi ve PE'nin en olası tanı olup olmadığı) ve D-dimer seviyelerinden oluşmaktadır.

### Kardiyak Belirtiler

Covid-19 ile ilişkili kardiyak belirtiler arasında miyokardit, akut miyokardiyal enfarktüs (MI) ve çocuklarda yakın zamanda tanımlanan multisistem inflamatuvar sendromun (MIS-C) bir bileşeni olarak dikkat çeken koroner arter anevrizmaları yer alır ve miyokardit ile ilişkilendirilebilir.

Viral enfeksiyon, miyokarditin en yaygın nedenidir; inflamatuvar yanıtın bir bileşeni olarak kardiyak hasar, genellikle ağır hastalarda görülür. Miyokardit insidansının diğer viral enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında yüksek olup olmadığını belirlemek için güncel araştırmalar devam etmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) miyokardit için referans alınan standard görüntüleme yöntemi olup, mevcut veriler sınırlı olmasına rağmen, mükemmel doku karakterizasyonu sayesinde hem semptomatik hem de asemptomatik Covid-19 hastalarının çoğunda anormallikleri göstermiştir.

Puntmann ve ark. prospektif bir gözlemsel kohortta Covid-19 'dan iyileşen 100 hasta (% 33 hastanede yatan), 50 sağlıklı kontrol ve 57 risk faktörü eşleşen hasta üzerinde kardiyak manyetik rezonans (KMR) gerçekleştirdi (77). Covid-19 tanısından ortalama 71 gün sonra KMR'lerin % 78'i, yükselmiş doğal T1 ve T2 değerleri, daha düşük sol ventrikül (SV) ejeksiyon fraksiyonu, daha yüksek sol ventrikül hacimleri, % 32'de geç gadolinyum kontrastlanması (GGK) (kardiyak manyetik rezonans görüntüleme de kardiyak doku karakterizasyonu, özellikle bölgesel skar oluşumu ve miyokardiyal fibrozun değerlendirilmesi için kullanılan bir teknik) ve % 22'sinde perikardiyal kontrastlanma ile anormaldi.

Huong ve arkadaşları 20 kontrol ile karşılaştırıldığında KMR uygulanan 26 semptomatik Covid-19 hastasından oluşan bir seriyi tanımladı; Covid-19 hastalarının % 58'inde (15/26) ödemi içeren MR anormallikleri %54 (14), % 31'inde GGK (8); izlendi (78).

Rajpal ve arkadaşları teşhisten 11-53 gün sonra görüntülenen Covid-19 ile 26 yarışmacı üniversite sporcusu [% 54 (14/26) asemptomatik] için KMR bulgularını tanımladı (79). Hepsinin ventriküler hacimleri ve işlevi normaldi, %45'inde (12/26) GGK'sı vardı, 4'ü miyokardiyal ödeme sahip miyokardit için modifiye Lake Louise Kriterlerini (miyokardit tanısında kullanılan kriterler) karşıladı.

Covid-19 'da miyokard enfarktüsünün (MI) genel insidansı belirsizdir, ancak Bilalogu ve ark. hastanede yatan 3334 Covid-19 hastasının % 8,9'unda MI bildirdi (65). Mekanizmalar arasında, (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2) ADE2 reseptörleri yoluyla koroner endoteliumun doğrudan viral enfeksiyonu, mikroanjyopati ve tromboz, şiddetli inflamatuvar yanıtı bağlı plak instabilitesi ve iskemi yer almaktadır. Perkütan koroner girişim ile kateterizasyon, ST yükselmeli MI için standart tedavi olmaya devam etmektedir, ancak Covid-19 pandemisi sırasında kullanımı azalmıştır (80, 81). BT koroner anjiyografi (BTKA), epikardiyal koroner arterlerin açıklığını değerlendirmek için göğüs ağrısı olan düşük ila orta riskli hastalarda kullanılmaktadır (80, 81).

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendromda (MIS-C), hastanede yatan çocukların yaklaşık % 10'unda koroner arter anevrizmaları tanımlanmıştır (82). BTKA, ekokardiyografik açıdan değerlendirilmeleri sınırlı olan çocuklar için koroner arter anevrizmalarını hassas bir şekilde gösterme kapasitesine sahiptir.

### Sonuç

Covid-19 pnömonisinin toraks BT, direk grafi bulguları ve bulguların zaman içindeki değişimi iyi tanımlanmıştır. Akciğer hasarına bağlı organize pnömoni paterni, yaygın alveolar hasar gelişen bazı hastalarda en yaygın olan paternidir. Semptomu az olan veya hiç olmayan hastalar normal görüntüleme bulgularına sahip olabilir.

Direk grafi ve BT bulgularının kapsamı, çeşitli klinik göstergeler ve klinik seyrin ciddiyeti ile koreledir. Bununla birlikte, tek başına görüntüleme, sonucu belirlemek için yetersizdir

Covid-19 ile ilgili BT bulgularının sınıflandırma sistemleri, gözlemciler arasında yüksek oranda kabul gör-

mektedir. Performans, Covid-19 'un yerel yaygınlığına bağlı olacaktır ve bunların rolü büyük ölçüde RT-PCR testinin kullanılabilirliğine bağlıdır. BT bulgularının sınıflandırılması Covid-19 'un hem tanı hem de prognozunda umut vadetmektedir. Bu sınıflandırmaların etkinliğinin geliştirilebilmesi için daha büyük veri kümelerine ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. Kardiyovasküler komplikasyonları arasında tromboembolik hastalık, miyokardit ve koroner arter anevrizmasının eşlik ettiği MIS-C (çocuklardaki multisistem inflamatuvar sendrom) yer alır. Abdominal komplikasyonları, doğrudan abdominal organ enfeksiyonundan ziyade kardiyovasküler etkilerin veya kritik hastalığın bir sonucu olabilir. Nörolojik komplikasyonları iyi tanımlanmamıştır ve muhtemelen kardiyovasküler etkilerin sonucudur ve doğrudan santral sinir sistemi enfeksiyonu değildir.

Covid-19 hakkındaki bilgimiz ve görüntülemenin tanı ve yönetimde oynadığı rol, enfeksiyonun küresel bir pandemi haline gelmesinden bu yana büyük ölçüde artmıştır. Ancak bu sorulara henüz yanıt bulunamamıştır: Covid-19 'un akciğerlerde ve kardiyovasküler sistemde uzun vadeli sekelleri nelerdir? Covid-19 'un kardiyovasküler sistem dışında henüz belirlenmemiş uzun vadeli sekelleri var mı? BT ve GG bulgularının sınıflandırma sistemleri prognozu yeterince öngörüyor mu? Görüntüleme, hastaneye başvuruları azaltmak için kullanılabilir mi? Solunum yolu hastalıklarının kış mevsiminde görüldüğü Kuzey Yarımküre'de görüntülemenin rolü nasıl değişecek? Yukarıda zikredilen soruların yanıtlarına Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş (semptomatik veya asemptomatik) bireylerin uzun yıllar ve geniş veri sayısı ile takibi sonrasında yapılacak çalışmalar neticesinde ancak cevap bulabileceğimizi ummaktayız.

## Kaynaklar

1. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiological Society of North America*; 2020.
2. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. *Radiological Society of North America*; 2020.
3. Sharma A, Eisen JE, Shepard J-AO, Bernheim A, Little BP. Case 25-2020: A 47-Year-Old Woman with a Lung Mass. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(7):665-74.
4. Radiology A. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19. *Infection*. ACR website. 2020.
5. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Li MD, Shepard J-AO, et al. Detection of unsuspected coronavirus disease 2019 cases by computed tomography and retrospective implementation of the Radiological Society of North America/Society of Thoracic Radiology/American College of Radiology consensus guidelines. *Journal of thoracic imaging*. 2020;35(6):346-53.
6. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Chest*. 2020;158(1):106-16.
7. Goyal N, Chung M, Bernheim A, Keir G, Mei X, Huang M, et al. Computed tomography features of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review for radiologists. *Journal of thoracic imaging*. 2020;35(4):211-8.
8. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E8.
9. ALPASLAN M, ÖZKAÇMAZ S, DADALI Y, DÜNDAR İ. COVID-19 Tanılı Hastalarımızın Bilgisayarlı Tomografi Sonuçları: Tipik ve Atipik Bulgular. *Ahi Evran Tıp Dergisi*. 4(3):109-16.
10. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clinical imaging*. 2020.
11. Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, Cedillo MA, Manna S, Maron SZ, et al. Clinical and chest radiography features determine patient outcomes in young and middle-aged adults with COVID-19. *Radiology*. 2020;297(1):E197-E206.
12. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295(1):202-7.
13. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200152.
14. McGuinness G, Zhan C, Rosenberg N, Azour L, Wickstrom M, Mason DM, et al. Increased incidence of barotrauma in patients with COVID-19 on invasive mechanical ventilation. *Radiology*. 2020;297(2):E252-E62.
15. 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;200463.
16. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-21.
17. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *European radiology*. 2020;30(6):3306-9.
18. Ruch Y, Kaeuffer C, Ohana M, Labani A, Fabacher T, Bilbault P, et al. CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(10):1417. e5-. e8.
19. Yin X, Min X, Nan Y, Feng Z, Li B, Cai W, et al. Assessment of the severity of coronavirus disease: quantitative computed tomography parameters versus semiquantitative visual score. *Korean journal of radiology*. 2020;21(8):998.
20. Pu J, Leader JK, Bandos A, Ke S, Wang J, Shi J, et al. Automated quantification of COVID-19 severity and progression using chest CT images. *European Radiology*. 2021;31(1):436-46.
21. Huang L, Han R, Ai T, Yu P, Kang H, Tao Q, et al. Serial quantitative chest CT assessment of COVID-19: a deep learning approach. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200075.
22. Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *European radiology*. 2020;1-10.
23. Leonardi A, Scipione R, Alfieri G, Petrillo R, Dolciami M, Ciccarelli F, et al. Role of computed tomography in predicting critical disease in patients with covid-19 pneumonia: A retrospective study using a semiautomatic quantitative method. *European journal of radiology*. 2020;130:109202.
24. Sun D, Li X, Guo D, Wu L, Chen T, Fang Z, et al. CT quantitative analysis and its relationship with clinical features for assessing the severity of patients with COVID-19. *Korean journal of radiology*. 2020;21(7):859.

25. Chen L-D, Zhang Z-Y, Wei X-J, Cai Y-Q, Yao W-Z, Wang M-H, et al. Association between cytokine profiles and lung injury in COVID-19 pneumonia. *Respiratory Research*. 2020;21(1):1-8.
26. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *European radiology*. 2020;30(12):6808-17.
27. Zhang J, Meng G, Li W, Shi B, Dong H, Su Z, et al. Relationship of chest CT score with clinical characteristics of 108 patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China. *Respiratory research*. 2020;21(1):1-11.
28. Li K, Chen D, Chen S, Feng Y, Chang C, Wang Z, et al. Predictors of fatality including radiographic findings in adults with COVID-19. *Respiratory research*. 2020;21(1):1-10.
29. Xu PP, Tian RH, Luo S, Zu ZY, Fan B, Wang XM, et al. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics*. 2020;10(14):6372.
30. Zhang R, Ouyang H, Fu L, Wang S, Han J, Huang K, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *European radiology*. 2020;30(8):4417-26.
31. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. *Journal of Infection*. 2020;81(2):282-8.
32. Schalekamp S, Huisman M, van Dijk RA, Boomsma MF, Freire Jorge PJ, de Boer WS, et al. Model-based prediction of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *Radiology*. 2021;298(1):E46-E54.
33. Hui TC, Khoo HW, Young BE, Mohideen SMH, Lee YS, Lim CJ, et al. Clinical utility of chest radiography for severe COVID-19. *Quantitative imaging in medicine and surgery*. 2020;10(7):1540.
34. Kuo BJ, Lai YK, Tan MLM, Goh X-YC. Utility of Screening Chest Radiographs in Patients with Asymptomatic or Minimally Symptomatic COVID-19 in Singapore. *Radiology*. 2021;298(3):E131-E40.
35. Prokop M, Van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19—definition and evaluation. *Radiology*. 2020;296(2):E97-E104.
36. Kanne JP, Bai H, Bernheim A, Chung M, Haramati LB, Kallmes DF, et al. COVID-19 imaging: What we know now and what remains unknown. *Radiology*. 2021:204522.
37. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *European radiology*. 2020;30(9):4930-42.
38. Gezer NS, Ergun B, Barış MM, Appak Ö, Sayiner AA, Balcı P, et al. COVID-19 S: A new proposal for diagnosis and structured reporting of COVID-19 on computed tomography imaging. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2020;26(4):315.
39. Byrne D, Neill SBO, Müller NL, Müller CIS, Walsh JP, Jalal S, et al. RSNA expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19: interobserver agreement between chest radiologists. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2021;72(1):159-66.
40. Bellini D, Panvini N, Rengo M, Vicini S, Lichtner M, Tieghi T, et al. Diagnostic accuracy and interobserver variability of CO-RADS in patients with suspected coronavirus disease-2019: a multireader validation study. *European radiology*. 2020:1-9.
41. Hare S, Rodrigues J, Nair A, Jacob J, Upile S, Johnstone A, et al. The continuing evolution of COVID-19 imaging pathways in the UK: a British Society of Thoracic Imaging expert reference group update. *Clinical radiology*. 2020;75(6):399-404.
42. Litmanovich DE, Chung M, Kirkbride RR, Kicska G, Kanne JP. Review of chest radiograph findings of COVID-19 pneumonia and suggested reporting language. *Journal of thoracic imaging*. 2020;35(6):354-60.
43. Hare S, Tavare A, Dattani V, Musaddaq B, Beal I, Cleverley J, et al. Validation of the British Society of Thoracic Imaging guidelines for COVID-19 chest radiograph reporting. *Clinical radiology*. 2020;75(9):710. e9-. e14.
44. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E7.
45. Sharfstein JM, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic testing for the novel coronavirus. *Jama*. 2020;323(15):1437-8.
46. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection based on CT scan vs RT-PCR: reflecting on experience from MERS-CoV. *Journal of Hospital Infection*. 2020;105(2):154-5.
47. Chen D, Jiang X, Hong Y, Wen Z, Wei S, Peng G, et al. Can chest CT features distinguish patients with negative from those with positive initial RT-PCR results for coronavirus disease (COVID-19)? *American Journal of Roentgenology*. 2021;216(1):66-70.
48. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
49. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology*. 2020;296(2):E55-E64.
50. Eng J, Bluemke DA. Imaging publications in the COVID-19 pandemic: applying new research results to clinical practice. *Radiology*. 2020;297(1):E228-E31.
51. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology*. 2020;296(3):E145-E55.
52. Islam N, Salameh J-P, Leeflang MM, Hooft L, McGrath TA, Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(11).
53. Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, et al. Using artificial intelligence to detect COVID-19 and community-acquired pneumonia based on pulmonary CT: evaluation of the diagnostic accuracy. *Radiology*. 2020;296(2):E65-E71.
54. Bai HX, Wang R, Xiong Z, Hsieh B, Chang K, Halsey K, et al. Artificial intelligence augmentation of radiologist performance in distinguishing COVID-19 from pneumonia of other origin at chest CT. *Radiology*. 2020;296(3):E156-E65.
55. Mei X, Lee H-C, Diao K-y, Huang M, Lin B, Liu C, et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(8):1224-8.
56. Zhang K, Liu X, Shen J, Li Z, Sang Y, Wu X, et al. Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements, and prognosis of COVID-19 pneumonia using computed tomography. *Cell*. 2020;181(6):1423-33. e11.
57. Murphy K, Smits H, Knoops AJ, Korst MB, Samson T, Scholten ET, et al. COVID-19 on chest radiographs: a multireader evaluation of an artificial intelligence system. *Radiology*. 2020;296(3):E166-E72.
58. Li MD, Arun NT, Gidwani M, Chang K, Deng F, Little BP, et al. Automated assessment of COVID-19 pulmonary disease severity on chest radiographs using convolutional Siamese neural networks. *medRxiv*. 2020.
59. Tsai EB, Simpson S, Lungren M, Hershman M, Roshkovan L, Colak E, et al. The RSNA International COVID-19 Open Annotated Radiology Database (RICORD). *Radiology*. 2021:203957.
60. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood advances*. 2018;2(22):3226-56.
61. Smith M, Hayward S, Innes S, Miller A. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19—a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75(8):1096-104.

62. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman LM. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(5):630-1.
63. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 2020;46(6):1089-98.
64. Kamnietzky M, Moore W, Fansiwala K, Babb JS, Kamnietzky D, Horwitz LI, et al. Pulmonary embolism on CTPA in COVID-19 patients. *Radiology Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(4).
65. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *Jama*. 2020;324(8):799-801.
66. Saba L, Sverzellati N. Is COVID evolution due to occurrence of pulmonary vascular thrombosis? *Journal of thoracic imaging*. 2020.
67. Raptis CA, Hammer MM, Henry TS, Hope MD, Schiebler ML, Van Beek EJ. What Do We Really Know About Pulmonary Thrombosis in COVID-19 Infection? : LWW; 2020.
68. Van Dam L, Kroft L, Van Der Wal L, Cannegieter S, Eikenboom J, De Jonge E, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? *Thrombosis research*. 2020;193:86-9.
69. Cavagna E, Muratore F, Ferrari F. Pulmonary thromboembolism in COVID-19: venous thromboembolism or arterial thrombosis? *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(4):e200289.
70. Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Annals of internal medicine*. 2020;173(5):350-61.
71. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(7):681-6.
72. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(2):120-8.
73. D'Amico G, Muñoz-Félix JM, Pedrosa AR, Hodivala-Dilke KM. "Splitting the matrix": intussusceptive angiogenesis meets MT 1-MMP. *EMBO molecular medicine*. 2020;12(2):e11663.
74. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(12):1365-6.
75. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers D, van Es N, Oudkerk SF, McLoud T, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020;297(1):E216-E22.
76. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020;50:298-301.
77. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020;5(11):1265-73.
78. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2330-9.
79. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA cardiology*. 2021;6(1):116-8.
80. Wilson SJ, Connolly MJ, Elghamry Z, Cosgrove C, Firoozi S, Lim P, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on ST-segment-elevation myocardial infarction presentations and in-hospital outcomes. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(7):e009438.
81. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(22):2871-2.
82. Kicska G, Litmanovich DE, Ordovas KG, Young PM, Dennie C, Truong QA, et al. Statement from the North American Society for Cardiovascular Imaging on imaging strategies to reduce the scarcity of healthcare resources during the COVID-19 outbreak. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2020;36:1387-93.

# COVID-19'LU ANNELERDEN DOĞAN YENİDOĞANLARIN BAKIMI

## THE CARE FOR NEONATES BORN TO MOTHERS WITH COVID-19 DISEASE

Gonca SANDAL<sup>1</sup>, Hasan ÇETİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Neonatoloji Bilim Dalı Isparta

**Cite this article as:** Sandal G, Çetin H. The care for neonates born to mothers with COVID-19 Disease. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):113-117.

### Öz

Küresel COVID-19 salgını, genel popülasyonda yüksek bulaşıcılık, morbidite ve mortaliteye sahiptir. Mevcut kanıtlar, yeni doğmuş bir bebeğin annesinden COVID-19 kapma riskinin özellikle anne yenidoğanın bakımı öncesinde ve sırasında yayılmayı önlemek için (maske takmak ve ellerini yıkamak gibi) adımlar atıldığında düşük olduğunu göstermektedir. Anneler ve yenidoğan bebekleri arasında vertikal geçişle ilgili yeterli kanıt yoktur. Bununla birlikte, annelerden veya diğer bakım verenlerden doğumdan sonra bulaş olabilir. Mevcut verilere dayanarak, hem COVID-19'lu anne hem de bebeği için morbidite ve mortalite risklerini azaltmaya yönelik uzun süreli ten-tene temas, erken ve anne sütüyle besleme en iyi stratejiler olmaya devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-COV-2, yenidoğan, pandemi, yenidoğan bakımı, emzirme.

### Abstract

The global COVID-19 pandemic has been associated with high rates of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) transmission, morbidity and mortality in the general population. Current evidence suggests that the risk of a newborn getting COVID-19 from their mother is low, especially when the mother takes steps (such as wearing a mask and her washing hands) to prevent spread before and during care of the newborn. Currently there is no sufficient evidence for vertical SARS-CoV-2 transmission to infants from their COVID-19 mothers. However, transmission could be happen after birth from mothers or other carers. Based on the currently available data, prolonged skin-to-skin contact and early and exclusive breastfeeding remain the best strategies to reduce the risks of morbidity and mortality for both the mother with COVID-19 and her baby.

**Keywords:** COVID-19, SARS-COV-2, newborn, pandemic, newborn care, breastfeeding

### Giriş

COVID-19, SARS-CoV 2'nin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. SARS ve MERS gibi ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olan diğer koronavirüslerde % 20-% 40 vaka ölüm oranları görülmüş ve her ikisi de hamile kadınlarda ölüm ve düşük, yenidoğan bebek-

lerde prematüre doğumlar ve intrauterin büyüme geriliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olmuştur (1).

Güncel kanıtlar, yenidoğanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının nadir olduğunu göstermektedir. Enfekte yenidoğanların çoğunluğu asemptomatik ya da hastalığı hafif semptomlarla geçirmiş (solunum desteği

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: goncasandal@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 31.03.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 06.04.2021

ORCID IDs of the authors: G.S. 0000-0003-1267-7847; H.Ç. 0000-0002-1273-0233

gerekmeksizin) ve iyileşmişlerdir. Yenidoğanlarda ciddi hastalık ve mekanik ventilasyon gereksinimi nadir olarak görülmektedir. Alta yatan tıbbi sorunları olan yenidoğanlar ve erken doğmuş bebekler (<37 hafta gebelik yaşı), COVID-19 nedeniyle ciddi hastalık riski daha yüksek bebeklerdir.

SARS-COV2'nin neden olduğu enfeksiyon için şu anda enfekte annelerden bebeklere vertikal geçiş kanıtı yoktur (2). Küçük vaka raporlarında virüsün amniyotik sıvıda, göbek kordonu kanında, vajinal akıntıda, tükrük bezlerinde ve anne sütünde tespit edilemediği rapor edilmiştir. Hamile kadınlar arasında COVID-19 prevalansında artış gözlenmemiş ve ilişkili konjenital anomaliler bildirilmemiştir (2-4).

Mevcut veriler, doğum zamanına yakın SARS-CoV-2 testi pozitif olan kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık % 2'sinin doğumdan sonraki ilk 24-96 saat içinde pozitif test sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Literatürdeki vaka serileri, doğumda COVID-19 testi pozitif olan kadınlardan doğan bebekler arasında % 0-6 arasında değişen enfeksiyon oranları bildirmektedir. Ortaya çıkan kanıtlar, yenidoğanlar için en yüksek enfeksiyon riskinin, annenin doğum zamanına yakın COVID-19 enfeksiyonuna sahip olması olduğunu göstermektedir. COVID-19'lu kadınlardan doğan 923 yenidoğanı içeren bir CDC (Centers for Disease Control and Prevention) raporunda yenidoğanların % 2.6'sı doğumdan sonra SARS-CoV-2 için pozitif bulunmuşlardır. Doğumdan önceki 14 gün içinde enfeksiyon başlangıcı olduğu belgelenen kadınlardan doğan 328 bebekten oluşan alt grupta ise, yenidoğanların % 4,3'ünde SARS-CoV-2 için pozitif test sonucu elde edilmiştir. Maternal semptomatik veya asemptomatik enfeksiyon arasında yenidoğan için net bir risk ayrımı bulunmamaktadır. Maternal enfeksiyonun başlama zamanı risk için çok daha önemlidir (5-10).

COVID-19 enfeksiyonunun yenidoğanlara bulaşının büyük oranda yenidoğanın, enfekte olan anneler veya diğer bakıcılarla temasta olduğu doğum sonrası dönemde, başlıca solunum damlacıkları yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Literatürdeki sınırlı raporlar, olası intrauterin, intrapartum veya peripartum bulaşma endişelerini gündeme getirmiştir, ancak nadir görülen dikey geçişin klinik önemi açık değildir (7-20).

### Klinik Görünüm ve Hastalık Şiddeti

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan yenidoğanlar arasında bildirilen belirtiler arasında ateş, letarji, rinore, öksürük, solunum sıkıntısı, kusma, ishal ve yetersiz beslenme yer alır. Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonunun rapor edilen enfeksiyon belirtilerine ve komplikasyonlara ne ölçüde katkıda bulunduğu açık değildir, çünkü

bu bulguların çoğu zamanında ve erken doğmuş bebeklerde başka nedenlerle (Yenidoğanın geçici taşipnesi, Respiratuvar distress sendromu, sepsis vb.) de görülebilen semptomlardır.

### Test Önerileri

Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 olan annelerden doğan tüm yenidoğanların, enfeksiyon belirtileri olup olmadığına bakılmaksızın, test edilmesi önerilir. Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS-CoV-2 RNA testi yapılarak tanı doğrulanmalıdır. SARS-CoV-2 RNA tespiti nazofarenks, orofarenks veya nazal sürüntü örnekleri kullanılarak toplanabilir. Yenidoğanlarda akut enfeksiyonu teşhis etmek için serolojik test önerilmemektedir (20-22).

### Test Zamanı

Doğumdan sonra en uygun test zamanlaması bilinmemektedir. Erken testler yanlış pozitifliklere (örn; yenidoğanın burun delikleri, nazofarenks ve/veya orofarenks anne sıvılarındaki SARS-CoV-2 RNA ile kontamine olmuşsa) veya yanlış negatifliklere (ör. RNA, doğumdan hemen sonra saptanamayabilir) yol açabilir (20,22).

Test için tek bir nazofarenks sürüntüsü veya boğaz sürüntüsü ve ardından nazofarenks sürüntüsü; veya bu bölgelerin her birinden iki ayrı sürüntü tek bir test için gönderilebilir. Test ilk olarak bebek 24 saatlikken ve tekrarı ise 48 saatlikken yapılmalıdır. Sağlıklı bir yenidoğanın 48 saatten önce taburcu edilmesi planlıyorsa, klinisyenler en uygun şekilde taburcu olmaya mümkün olduğu kadar yakın tek bir test isteyebilirler. İlk testlerinde pozitif olan bebekler için, virüsün mukozal bölgelerden temizlendiğini belirlemek için ardışık iki negatif test elde edilene kadar 48-72 saatlik aralıklarla takip testleri yapılmalıdır. Sürekli hastane bakımına ihtiyaç duyan bebekler için bakıcılar, taburcu oluncaya kadar veya bebekten 24 saat arayla alınan iki ardışık negatif teste kadar uygun kişisel koruyucu ekipmanı kullanmaya devam etmelidir.

SARS-CoV-2 testi pozitif, ancak COVID-19 belirtisi olmayan bebekler için, doğumdan sonraki 14 gün boyunca ayaktan hasta takibi (telefonla, teletipla veya poliklinik) için plan yapılmalıdır. Bu süre zarfında ev ortamında anne ve bakıcı maske, eldiven (varsa) ve el hijyeni önlemleri alınmalıdır. COVID-19 şüpheli ya da PCR pozitif saptanan saptanan bebeklerin tedavisinde antiviral ilaçlar yer almamaktadır. Destekleyici tedavi ile izlenmeleri gerekir (20-22) .

### Enfeksiyon Önleme Ve Kontrol

Genel olarak, şüpheli veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan anneler ve bebekleri, diğer sağlık-

lı annelerden ve yenidoğanlardan izole edilmeli ve rutin sağlık hizmeti sunumu için önerilen enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamalarına göre bakılmalıdır. Yenidoğan anne odasında kalmayacaksa, sağlık merkezleri yenidoğanın nerede izole edilmesi gerektiğini belirlerken kurumun kapasitesini, kaynaklarını ve diğer yüksek riskli yenidoğanlara SARS-CoV-2 bulaşma potansiyel riskini göz önünde bulundurmalıdır.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (NICU), SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen veya doğrulanan bebeklerin izole edilmesinden, yenidoğanın klinik durumu YYBÜ'ye kabul edilmesini gerektirmedikçe kaçınılmalıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen veya doğrulanan yenidoğanların YYBÜ'de tedavi edilmesi, diğer hasta bebeklerin ve YYBÜ personelinin SARS-CoV-2'ye maruz kalma riskini gereksiz şekilde artırabilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen veya doğrulanan yenidoğanların izole bir YYBÜ ortamında bakım ve tedavisi planlanmalıdır (20-22).

#### **Anne / Yenidoğan Teması**

Anne ve yenidoğan arasında erken ve yakın temasın birçok faydası vardır. Sağlıklı, zamanında doğmuş bir yenidoğanın hastanedeyken bakımı için en ideal ortam, YDYBÜ'nde yatmasını gerektiren klinik gereklilik olmadıkça annesiyle beraber kaldığı anne odasıdır.

Perinatal COVID-19 Enfeksiyonunun Gözetim ve Epidemiyolojisi Ulusal Kayıt Defterindeki 7.000'den fazla anne-bebek çift arasında, bir bebeğin SARS-CoV-2 için pozitif PCR testine sahip olma olasılığı, annelerinden ayrılmış bebekler ve enfeksiyon önleme tedbirleri kullanan annelerle aynı odada kalan bebekler için benzerdir. Bugüne kadar elde edilen kanıtlar, yenidoğanları annenin bulaşıcı solunum salgılarından korumak için gerekli önlemler alındığında, yenidoğan bebeğe bulaş riskinin düşük olduğunu göstermektedir. Bebeğin anneden ayrılarak bakım için başka üniteye alınması, enfekte olabilecek birden fazla sağlık profesyoneli ile teması artırabilir (21-24).

Bebekleri ile aynı odayı paylaşan anneler, emzirmeyi daha kolay öğrenebilir ve anne bebek arasındaki bağlanma daha kısa sürede gerçekleşir. Emzirme, hem anneler hem de bebekleri için morbidite ve mortaliteyi azaltır. Emzirmeyi seçen anneler, emzirirken virüs bulaşma riskini en aza indirmek için maske takma ve el hijyeni gibi önlemler almalıdır (21-24).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen veya doğrulanan anneler, izolasyonu sonlandırma kriterlerini ve önlemleri karşılamışlarsa, yenidoğanlarına potansiyel bir virüs bulaşma riski oluşturdukları düşü-

nülmemelidir. Semptomlarının ilk ortaya çıkışından bu yana en az 10 gün geçmiş olması (semptomlar şiddetliyse veya ciddi şekilde bağışıklık zayıflamışsa 20 güne kadar) ve ateş düşürücü kullanılmadan son ateşin üzerinden en az 24 saat geçmiş olması, diğer semptomların iyileşmesi izolasyonu sonlandırma kriterleridir. Bebeklerine bakamayacak kadar hasta olan veya daha yüksek düzeyde bakıma ihtiyaç duyan anneler için ayrılık gerekli olabilir. Ciddi hastalık riski yüksek yenidoğanlar için de ayırma gerekli olabilir (örn. erken doğmuş bebekler, alta yatan tıbbi sorunları olan bebekler, daha yüksek düzeyde bakıma ihtiyaç duyan bebekler). SARS-CoV-2'den şüphelenilen veya doğrulanan bir anneden yenidoğana bulaşma riskini azaltmak için ayırma, eğer yenidoğan SARS-CoV-2 için pozitif sonuç verirse gerekli olmayabilir. Bebek doğumdan sonra test edilemiyorsa, bebeğe 14 günlük gözlem süresi boyunca virüs-pozitifmiş gibi davranılmalı ve anne, yukarıdaki izolasyon sonlandırma kriterlerini karşılayana kadar önlemleri sürdürmelidir (5, 6, 8, 9, 21, 22).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan anneden, bakıcıdan, temaslı diğer kişilerden bulaşıcı solunum salgıları ile temas yoluyla yenidoğana SARS-CoV-2 bulaşma potansiyeli vardır. Bu nedenle, tüm bakıcılar yeni doğmuş bir bebeğe bakmadan önce ve bakarken enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleri (yani maske takma, el hijyeni) uygulamalıdır.

COVID-19 enfeksiyonu riskini azaltmak amacıyla anne ve bebeği olağan uygulamadan önce taburcu etmek, yenidoğan veya aileye hiçbir avantaj sağlamaz. Erken taburculuk, ailelere erişim ve poliklinikte önerilen yenidoğan bakımı, taramalar ve ayakta hasta takibi için ek yükler getirebilir. Taburculuk sonrası yüz yüze ziyaretler, zamanında yenidoğan taraması, bilirubin testi, beslenme ve kilo değerlendirmeleri sağlamak için tercih edilen yöntemlerdir (5, 6, 8, 9, 21, 22).

#### **Bulaşma Riskini En Aza İndirmek İçin Önlemler**

Yenidoğan bebek anne odasında kalırsa, COVID-19 şüphesi olan veya doğrulanmış bir anneden yenidoğana bulaşma riskini en aza indirmek için alınabilecek önlemler şunları içerir:

Anneler yenidoğan bebeğiyle tüm temasları sırasında maske takmalı ve el hijyeni uygulamalıdır. Plastik bebek yüz siperleri tavsiye edilmemektedir ve maskeler de yenidoğanlara veya 2 yaşından küçük çocuklara takılmamalıdır. Anne ve yenidoğan arasında en az 180 cm olacak şekilde fiziksel mesafenin korunması veya yenidoğanın bir kuvöze yerleştirilmesi gibi önlemler kullanılmalıdır. Mümkünse uygun enfeksiyon önleme tedbirlerini kullanarak (örn. maske takmak, el



hijyeni uygulamak) ağır hastalık riski yüksek olmayan sağlıklı bir bakıcı, yenidoğana bakım sağlamalıdır. COVID-19'u doğrulanmış veya şüphelenilen annelerden doğan bebekler, cilt yüzeylerinde potansiyel olarak mevcut olan virüsü uzaklaştırmak için doğumdan sonra banyo yaptırılmalıdır.

Doğumdan sonra olabildiğince erken emzirmenin, antikorların ve immünolojik faktörlerin doğrudan transferi dahil olmak üzere çok sayıda olumlu faydası vardır. Yaşamın ilk birkaç gününde kolostrum, neonatal enfeksiyonlara karşı güçlü koruma sağlayan yüksek konsantrasyonlarda immünoglobulin, sitokin ve bağıışıklık hücresi içerir. SARS enfeksiyonundan sonra kanda immünoglobulin IgM antikorları 3-6 günde, IgG ise sekiz gün sonra tespit edilmiştir. Bu nedenle, maternal SARS-CoV-2 antikorlarının plasenta yoluyla aktarılması ve virüse karşı bağıışıklık kazandırması veya hastalığın şiddetini azaltması mümkündür. Ek olarak, antikorlar anne sütü yoluyla aktarılabilir (26-28). Bu, özellikle plasentadan geçmeyen IgA izotip antikorları için önemlidir. Anne sütü, sitokinler ve insan sütü oligosakkaritleri dahil olmak üzere, hücrelere viral girişi engelleyen diğer biyoaktif molekülleri de içermektedir (23, 25, 26, 30).

Anne ve bebek stabil ise hem vajinal hem de sezaryen doğumlarda erken temel yenidoğan bakımı uygulanabilir. Personel standart enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerini uygulamalıdır, ancak anne yeterince iyiyse ana bakıcı olmaya devam eder ve bebeğiyle etkileşime girmesi ve emzirmesi teşvik edilmelidir. Anneler, özellikle yenidoğan bebekleriyle temas halindeyken tıbbi maske takmalı ve bebeklerine dokunmadan veya doğrudan beslenmeden önce ve sonra ellerini yıkamalı veya el dezenfektanı kullanmalıdır. Çevreleyen yüzeyler sık sık temizlenmeli ve aile üyeleriyle temas genellikle bir anahtar aile üyesi ile sınırlandırılmalıdır. Erken doğmuş ve düşük doğum ağırlıklı bebekler emzirilemiyorlarsa anne sütü her 2-3 saatte bir sağılmalı ve ulusal politikalara uygun olarak bardak, kaşık veya nazogastrik tüp ile verilmelidir (22, 24, 27-30).

## Sonuç

Kanıtla dayalı erken yenidoğan bakımı uygulamalarının potansiyel faydaları hem anneler hem de yenidoğan bebekler için önemlidir. Anne sütü SARS-CoV-2'ye karşı koruma sağlayabilir veya hastalığın şiddetini azaltabilir. Sınırlı ayrılma, ten-tene uzun süreli temasa izin verir, erken dönemde emzirme olasılığını artırır, zararlı uygulamalara ve enfekte olmuş yüzeylere, personele ve bakıcılara potansiyel maruziyeti azaltır. Mevcut veriler, COVID-19'lu annelerden doğan yenidoğan bebeklerin az oranda hastalığa ya-

kalandığını ve enfekte olanların iyi klinik sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, şu anda Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen erken temel yenidoğan bakımı uygulamalarının devamını desteklemektedir (22, 23, 31).

## Kaynaklar

1. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):752-761.
2. 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.* 2020;395:809-815.
3. 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.
4. Martins-Filho PR, Santos VS, Santos HP. To breastfeed or not to breastfeed? Lack of evidence on the presence of SARS-CoV-2 in breastmilk of pregnant women with COVID-19. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;2020(44):e59. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.59>
5. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation and Management Considerations for Neonates At Risk for COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2020-ncov/hcp/caring-for-newborns.html>.
6. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report 96-104. World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
7. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clin Infect Dis.* 2020. 10.1093/cid/ciaa226.
8. Puopolo KM, Hudak ML, Kimberlin DW, Cummings J. Initial guidance: management of infants born to mothers with COVID-19. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine, and Committee on Infectious Diseases; 2020. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>. Accessed 22 April 2020.
9. SONPM National Registry for Surveillance and Epidemiology of Perinatal COVID-19 Infection: Section on Neonatal-Perinatal Medicine. American Academy of Pediatrics. 2020. <https://my.visme.co/view/ojq9qq8e-npc-19-registry>.
10. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA.* 2020;323:1848-9.
11. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020;323:1846-8.
12. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol.* 2020.
13. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2020;149(2):130-6.
14. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr.* 2020;8:104.
15. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired in Utero? : More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA.* 2020.
16. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C,

- Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11:3572.
17. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of SARS-COV-2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020.100133.
  18. Stephens AJ, Barton JR, Bentum NA, Blackwell SC, Sibai BM. General guidelines in the management of an obstetrical patient on the labor and delivery unit during the COVID-19 pandemic. *Am J Perinatol.* 2020;37:829–36.
  19. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222:415–26.
  20. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:721–7.
  21. American Academy of Pediatrics. FAQs: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19. Last Update 02.11.2021
  22. Clinical management of COVID-19: Interim guidance. World Health Organization. May 27, 2020. Report No.: WHO/2019-n-CoV/clinical/2020.5.
  23. AAFP Statement on Breastfeeding and COVID-19. The American Academy of Family Physicians. 2020. <https://www.aafp.org/about/policies/all/breastfeeding-covid19.html>
  24. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy. A Guide for Resource-limited Environments, The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2020 27 March 2020.
  25. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr.* 2020. 10.1111/mcn.13010.
  26. Grabarics M, Csernak O, Balogh R, Beni S. Analytical characterization of human milk oligosaccharides - potential applications in pharmaceutical analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;146:168-178
  27. Munblit D, Treneva M, Peroni D, et al. Immune components in human milk are associated with early infant immunological Health Outcomes: A Prospective Three-Country Analysis. *Nutrients.* 2017;9(6):532.
  28. World health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020.
  29. Yeo KT, Oei JL, De Luca D, et al. (2020) Review of guidelines and recommendations from 17 countries highlights the challenges that clinicians face caring for neonates born to mothers with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 27]. *Acta Paediatr.*
  30. Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding and Caring for Newborns <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-n-cov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>
  31. Hoang Thi Tran, Phuong Thi Kim Nguyen, Le Thi Huynh, Chau Hoang Minh Le, Hoang Thi Nam Giang, huong Thi Thu Nguyen, John Murray. Appropriate care for neonates born to mothers with COVID-19 disease. *Acta Paediatrica.* 2020;109:1713–1716.



# COVID-19 ENFEKSİYONU İLE KOMPLİKE GEBE HASTALARDA MATERNAL VE NEONATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF MATERNAL AND NEONATAL OUTCOMES IN PREGNANT PATIENTS COMPLICATED BY COVID-19 INFECTION

Ümran KILINÇDEMİR TURGUT<sup>1</sup>, Gökhan BAYHAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

**Cite this article as:** Kılınçdemir Turgut Ü, Bayhan G. Evaluation of Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Patients Complicated by COVID-19 Infection. Med J SDU 2021; (ozel sayı-1):119-124.

### Öz

Mevcut derlemenin amacı, gebelik sırasında maternal Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) enfeksiyonunun anne sağlığı üzerine etkilerinin belirlenmesi ve neonatal sonuçlar üzerine etkisinin analiz edilmesidir. Bu çalışmada, 1 Şubat 2020- 1 Mart 2021 tarihleri arasında yayınlanmış makalelerin, Pubmed ve Google Scholar üzerinden kapsamlı bir literatür taraması yapılmıştır. Anahtar kelimeler 'COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, maternal complications, fetal complications, maternal mortality, fetal mortality' şeklinde olup İngilizce dil kısıtlaması yapılmıştır. Bu kriterlere uygun 8 çalışma dahil edilmiştir. Toplam 724 nazal sürüntü örneğinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile COVID-19 enfeksiyonu doğrulanmış gebe hasta ve kontrol grubu olarak nazal sürüntü örneğinde COVID-19 PCR ile enfeksiyon olmadığı kanıtlanmış olan 6001 gebe dahil edilmiştir. Analiz edilen değişkenler; maternal yaş, eşlik eden komorbidite durumu, COVID-19 hastalık semptomları, pnömoni varlığı, maternal yoğun bakım ihtiyacı, maternal mortalite, abortus varlığı, preterm doğum oranı, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, yenidoğan COVID-19 PCR durumu ve COVID-19'a bağlı yenidoğan mortalite oranıdır. Maternal COVID-19 enfeksiyonu vakalarının %50'sinde asemptomatik seyretmiştir. Klinik semptomlar %39 ile öksürük, %34 ateş, %24 koku kaybı, %16 dispne şek-

linedir. Maternal enfeksiyonda hastaların %13'ünde hastanede yatış gerekliliği belirlenmiştir. Akciğer tutulumu %14 olup, hastaların %2'si yoğun bakım şartlarında tedavi edilmiştir. Maternal mortalite %0,7 olarak saptanmıştır. Maternal ve neonatal sonuçlar için yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı oranı dışında anlamlı fark saptanmadı. Yenidoğan COVID-19 PCR taramasında %2 pozitiflik saptanmasına rağmen COVID-19 enfeksiyonuna bağlı yenidoğan ölümü saptanmadı. COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastalarda, maternal ve neonatal sonuçlarda kötüleşme saptanmadı. Anneden bebeğe vertikal geçiş gösterilmemekle beraber %2 yenidoğan PCR ile pozitiflik oranı bildirilmiştir. Hastaneye kabulde tüm gebelerin taranması önem taşıyabilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, maternal enfeksiyonlar, maternal komplikasyonlar, fetal komplikasyonlar.

### Abstract

The purpose of this review is to determine the effects of maternal Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection during pregnancy on maternal health and evaluating its effect on neonatal outcomes. In this study, a comprehensive literature review was carried out on Pubmed and Google Scholar for articles published between February 1, 2020 and March 1, 2021. The

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** umrankilincdemiritf@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** Ü.K.T. 0000-0003-2513-5297; G.B. 0000-0003-0874-0778

keywords were 'COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, maternal complications, fetal complications, maternal mortality, fetal mortality' and English language restriction has been applied. Eight studies were included. Pregnant patients with confirmed COVID-19 infection by polymerase chain reaction (PCR) in a total of 724 nasal swab samples and 6001 pregnant women, who were proven to be free of infection by COVID-19 PCR in the nasal swab sample were included as a control group. The variables analyzed were maternal age, comorbidity status, symptoms of COVID-19 disease, presence of pneumonia, maternal intensive care need, maternal mortality, presence of abortion, pre-term delivery rate, delivery type, neonatal intensive care need, neonatal COVID-19 PCR status, and neonatal mortality rate due to COVID-19. Maternal COVID-19 infection was asymptomatic in 50% of the cases. Clinical symptoms were 39% cough, 34% fever, 24%

loss of smell, and 16% dyspnea. The requirement for hospitalization was determined in 13% of the patients in maternal infection. Lung involvement was 14%, and 2% of the patients have been treated in intensive care conditions. Maternal mortality was found to be 0.7%. No significant difference was found for maternal and neonatal outcomes, except for the rate of neonatal intensive care need ( $p=0,03$ ). Although 2% positivity was detected in the neonates, there were no neonatal deaths due to COVID-19. Maternal and neonatal outcomes were similar to controls in pregnant patients complicated by COVID-19 infection. Although vertical transmission was not shown, a neonatal positivity rate of 2% has been reported. Screening of all pregnant women at hospital admission may be crucial

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, maternal infections, maternal complications, fetal complications.

## Giriş

Yeni coronavirus ilk defa Aralık 2019'da Çin-Wuhan kentinde tanımlanmıştır. COVID-19 veya SARS-CoV-2 olarak isimlendirilen bu yeni coronavirüs bir RNA virüsü olup, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ve Middle East Respiratory Syndrome (MERS) ile benzerlikleri dikkati çekmiştir.

Gebelikte SARS ve MERS enfeksiyonlarının ciddi gebelik komplikasyonlarını arttırabileceği ile ilgili bulgular, SARS-CoV-2 enfeksiyonu içinde gebelikte mortalite ve morbiditeyi arttırabileceği yönünde endişeleri arttırmıştır (1)(2).

Çalışmanın amacı gebelik sırasında maternal Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) enfeksiyonunun anne sağlığı üzerine etkilerinin belirlenmesi ve neonatal sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

Pubmed ve Google Scholar veri tabanları üzerinden 1 Şubat 2020 - 1 Mart 2021 tarihleri kapsamlı bir literatür taraması yapıldı. Anahtar kelimeler 'COVID-19, SARS-CoV 2, pregnancy, maternal complications, fetal complications, maternal mortality, fetal mortality' olarak kullanılmıştır. İngilizce dil kısıtlaması kullanılmıştır. Bu kriterlere uygun 8 çalışma dahil edilmiştir (Tablo.1). Toplam 724 nazal sürüntü örneğinde PCR ile COVID-19 enfeksiyonu doğrulanmış gebe hasta ve kontrol grubu olarak nazal sürüntü örneğinde CO-

VID-19 PCR testleri negatif olan 6001 gebe dahil edilmiştir. Analiz edilen değişkenler; maternal yaş, eşlik eden komorbidite durumu, COVID-19 hastalık semptomları, pnömoni varlığı, yoğun bakım ihtiyacı, maternal mortalite, abortus varlığı, preterm doğum oranı, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, yenidoğan COVID-19 PCR durumu, COVID-19 'a bağlı yenidoğan mortalite oranı şeklindedir.

İstatistiksel analizde sonuçlar için frekans ve sıklık hesaplaması yapıldı. Gruplar arası değerler ki-Kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yüzde 95 güven aralığında  $p$  değeri  $<0,05$  anlamlı kabul edildi. Gruplar karşılaştırılarak %95 güven aralığında olasılık oranları hesaplandı.

## Bulgular

Çalışmamızda, COVID-19 ile enfekte gebe hasta grubunda maternal yaş 17 ile 47 arasında değişmekte olup ortalama yaklaşık olarak 31 olarak belirlendi. Eşlik eden komorbidite durumu (hipertansiyon, diyabet, astım, kronik akciğer hastalığı, obezite) %23 olarak saptandı. Maternal yaş ve komorbidite durumu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzerdi.

Klinik bulgu ve semptomlar; COVID-19 enfeksiyonu tanısı PCR ile kesinleşen gebe hastaların %50'sinde herhangi bir klinik semptom veya bulguya rastlanmamış olup asemptomatiktir. En sık semptom %39 ile öksürüktür. Diğer semptomlar sırasıyla %34 ateş, %24 koku kaybı, %16 dispne şeklindedir.

COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastalarda %13 hastanede yatış gerekliliği belirlendi. Akciğer tutulumu %14 olup, hastaların %2'si yoğun bakım şartlarında tedavi edilmiştir. Maternal mortalite %0,7 olarak saptanmıştır.

Maternal sonuçlar; COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastalarla, benzer yaş grubu COVID-19 hastalık bulgusu olmayan veya PCR ile enfeksiyon olmadığı doğrulanmış gebe kadınlar karşılaştırıldı. Ek komorbidite hastalık varlığı gruplar arasında benzerdi. Maternal mortalite, abortus, postpartum kanama, doğum şekilleri, preterm doğum oranları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olan yenidoğan oranı belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak maternal ve neonatal sonuçlar için yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı dışında anlamlı fark saptanmadı. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ise COVID-19 enfeksiyonu ile komplike olmayan kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oran belirlenmiştir. Bu durum derlemeye dahil edilen çalışmaların heterojenitesinden kaynaklanmış olabilir. Yenidoğan COVID-19 PCR taramasında %2 pozitiflik saptanmasına rağmen, takip eden günlerde PCR tekrarı negatif olup, yenidoğan bebeklerin hiçbirinde enfeksiyon bulgularına rastlanılmadı. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı yenidoğan ölümü saptanmadı.

## Tartışma

### Covid-19 Enfeksiyonunda Maternal Bulgu Ve Semptomlar

COVID-19 enfeksiyonu ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, gibi başlıca semptom ve bulguların olduğu bilinmektedir. Fakat enfeksiyona maruz vakaların bir kısmının asemptomatik veya çok hafif semptomlarla hastalığı geçirdiği ortaya konulmuştur. Yapılan bir derlemede COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebeliklerin %73'ü asemptomatikti ve gebe olmayan benzer yaş kadınlarla kıyaslandığında gebelerde asemptomatik hastalık oranı daha yüksekti (3). Bir başka derlemede ise gebe kadınlarda COVID-19 enfeksiyonu %59 asemptomatik olarak kalıyordu (4). Mevcut derlemede ise COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebeliklerin %50'si asemptomatikti. Sonuç olarak, gebelikte COVID-19 enfeksiyonu vakaların önemli bir kısmında herhangi bir semptom ve bulgu vermemektedir. Yeni bir Uptodate taramasında gebe kadınlarda enfeksiyona ait semptom ve bulgular, gebe olmayan benzer yaş grubu kadınlarla karşılaştırılmış ve aşağıdaki bulgular elde edilmiştir (5):

- Öksürük - Gebe yüzde 50,3 (gebe olmayan % 51,3)
- Baş ağrısı - Gebe yüzde 42,7 (gebe olmayan % 54,9)
- Kas ağrıları - Gebe yüzde 36,7 (gebe olmayan % 45,2)

Tablo 1

Dahil edilen çalışmaların özellikleri

Yazar; yıl	Hasta gebe sayısı / toplam gebe	Çalışmanın başlığı
Crovetto F 2020	125/874	Seroprevalence and presentation of SARS-CoV-2 in pregnancy
Nayak AH 2020	141/977	Impact of the Coronavirus Infection in Pregnancy: A Preliminary Study of 141 Patients
Emeruwe U 2020	100/673	Influence of Race and Ethnicity on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection Rates and Clinical Outcomes in Pregnancy
Sakowicz A 2020	101/1418	Risk factors for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in pregnant women
Ahlberg M 2020	156/2682	Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes
Fang L 2020	21/21	Clinico-Radiological Features and Outcomes in Pregnant Women with COVID-19 Pneumonia Compared with Age-Matched Non-Pregnant Women
Noelle B 2020	43/43	Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals
Panahi L 2020	37/37	Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review

Tablo 2

Maternal özellikler ve maternal/neonatal sonuçların karşılaştırılması

	Covid-19 pozitif (n=724)	Covid-19 negatif (n=6001)	P değeri	Olasılık oranı (%95 güven aralığı)
Maternal yaş	31 (17-47)	32 (18-47)	0,50	
Ek hastalık varlığı	105/440 (%23)	681/2751(%28)	0,75	
Aseptomatik	185/369 (%50)	-		
En az bir semptom	184/369 (%50)	-		
Ateş	22/64 (%34)	-		
Koku kaybı	31/125 (%24)	-		
Öksürük	25/64 (%39)	-		
Dispne	16/189 (%8)	-		
Hastaneye yatış	33/246 (%13)	-		
Pnömoni	35/246 (%14)	-		
Yoğun bakım ihtiyacı	3/146 (%2,1)	-		
Mortalite	3/396 (%0.7)	8/836(0,8)	0,75	0,79 (0,20-2,95)
Abortus	7/241 (%0.2)	33/836(%0.3)	0,48	0,72 (0,31-1,66)
Postpartum kanama	57/394 (%14)	205/1440(%14)	0,92	0,98 (0,71-1,35)
Doğum şekli				
Vajinal	239/387 (%61)	869/1404(%61)	0,98	0,99 (0,78-1,25)
Sezaryen	148/387 (%39)	535/1404(%39)	0,97	1,0 (0,76-1,26)
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	25/167 (%14)	201/816(%24)	0,03	0,53 (0,34-0,84)
Preterm	17/183 (%9)	45/604(%7)	0,45	1,28 (0,70-2,28)
Yenidoğan PCR pozitifliği	4/162	-		
Covid nedenli yenidoğan ölümü	0/162	-		

PCR: polimeraz zincir reaksiyonu

- Ateş - Gebe yüzde 32,0 (gebe olmayan % 39,3)
- Boğaz ağrısı - Gebe yüzde 28,4 (gebe olmayan % 34,6)
- Nefes darlığı - Gebe yüzde 25,9 (gebe olmayan % 24,8)
- Yeni tat veya koku kaybı - Gebe yüzde 21,5 (gebe olmayan % 24,8)

Sonuçta, gebe kadınlarda COVID-19 enfeksiyonunun gebe olmayan kadınlara oranla daha az semptom ve bulgu ile seyrettiği söylenebilir.

Mevcut derlemede ise en sık bulgu %39 ile öksürük olup literatür ile uyumludur. Diğer semptomlar sırasıyla %34 ateş, %24 koku kaybı ve %16 dispne şeklinde.

#### COVID-19 Enfeksiyonunda Maternal Klinik Seyir

Gebelikte COVID-19 enfeksiyonuna bağlı klinik seyir ve mortalite sıklığını saptanmasına ait bir derlemeye

göre aşağıdaki komplikasyon oranları saptanmıştır (3):

- Yüzde 17,4'ünde pnömoni
- Yüzde 17,1'i kanül ile oksijen desteği
- Yüzde 13,4'ünde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)
- Yüzde 3,3'ü bir yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ihtiyacı
- Yüzde 1,6'sı invaziv ventilasyon ihtiyacı
- Yüzde 0,11 ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ihtiyacı
- Yüzde 0,8 maternal mortalite

Derlememizde ise COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastalarda %13 hastanede yatış gerekliliği belirlendi. Akciğer tutulumu %14 olup, hastaların %2'si yoğun bakım şartlarında tedavi edilmiştir. Maternal mortalite %0,7 olarak saptanmıştır. Saptanan bu oranlar da literatür ile benzerdir.

### COVID-19 ve Gebelik Kaybı

İlk trimester COVID-19 enfeksiyonu ile düşükler arasında ilişkiyi tanımlayan bir çalışmada, 225 ilk trimester COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe dahil edilmiş ve erken gebelik kaybı oranı normal popülasyon ile benzer bulunmuştur (6). Benzer şekilde bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastalar, enfeksiyonla komplike olmayan gebeler kıyaslandığında erken gebelik kaybı oranı, gruplar arasında benzerdir. Sonuç olarak, yeni coronavirus enfeksiyonu ile düşükler arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır.

### COVID-19 ve Vertikal Geçiş

Annenen bebeğe vertikal geçişle ilgili literatürde çalışmalar mevcut olmakla beraber vertikal geçişe dair net kanıt elde edilememiştir (7). Vertikal geçişi belirlemedeki zorluklar nedeniyle net olarak ortaya koymak mümkün görünmese de çalışmalar yenidoğan nazofaringeal sürüntüde PCR ile coronavirus enfeksiyonu saptanan yenidoğanlarda bile prognozun çok iyi olduğu şeklindedir (8). Bu çalışmada yenidoğan nazofaringeal PCR taramasında %2 pozitiflik saptanmış olmasına rağmen, hiçbirinde hastalık semptomlarına rastlanılmamıştır. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı yenidoğan ölümüne rastlanılmamıştır.

### Maternal Mortalite

SARS CoV-1 yüksek maternal mortalite ile ilişki bulunmuş ve %25 oranı çalışmalarda bildirilmiştir (9). MERS-CoV enfeksiyonu için ise 11 hastayı kapsayan olgu serisinde %35 maternal mortalite bildirilmiştir (2). Yapılan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu ile komplike olan gebeliklerde maternal mortalite %0,7 ve risk oranı 2,8 (1,08-7,52) olarak saptanmıştır (3). Bu durumun maternal asemptomatik hastaların tam olarak saptanamamasından kaynaklanmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Ayrıca, başka bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonuna sahip gebe hastalar ile benzer yaş grubunda hamile olmayan kadınlar karşılaştırıldığında benzer mortalite oranları saptanmıştır (3). Mevcut çalışmada ise COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastalarda maternal mortalite %0,7 olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mortalite oranları her iki grup arasında benzerdir ( $p=0,75$ ) ve olasılık oranı 0,79 (%95 güven aralığı: 0,20 - 2,95) olarak belirlenmiştir.

### Preterm Doğum

COVID-19 salgının başlarında düşük sayılı gebe hasta içeren yayınlar, preterm doğum sıklığında artışa dikkat çekmiştir. Otuz yedi gebe hastanın dahil edildiği bir derlemede %47 preterm doğum oranı saptanmış, doğum endikasyonu olarak ise sıklıkla fetal distres tanımlanmıştır (10). Bir başka derlemede ise

COVID-19 enfeksiyonu ile komplike 237 gebe dahil edilmiş ve preterm doğum oranını %23 saptanmıştır (11). Yakın zamanda yapılan yüksek gebe hasta sayılarına sahip derlemede ise preterm doğum oranı %12,4 saptanmış ve 1.5 kat civarında bir risk artışı hesaplanmıştır (3). Mevcut analizimizde ise dahil edilen gebe hastalar içerisinde 183 COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastanın doğum bilgisine ulaşılmış ve %9 preterm doğum oranı saptanmıştır. Kontrol grubu içinde 603 gebenin doğum bilgisine ulaşılarak %7 preterm doğum oranı bulunmuştur. Bu aşamada COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastalarda, preterm doğum için %20 oranında belirlenen risk artışının doğruluğunun kanıtlanabilmesi için daha yüksek sayılı hasta popülasyonlarının dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Doğum Şekli

COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebeliklerin yönetiminde belirsizlikler ile birlikte doğum şeklinin belirlenmesi için de çalışmalar literatüre eklenmeye başlamıştır. İlk bildirilen vakalarda ki yüksek sezaryen oranı dikkati çekmiştir. Yirmi üç COVID-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastanın dahil edildiği dahil edildiği bir çalışmada sezaryen oranı %60,7 olarak bildirilmiştir (12). Yapılan vaka bildirimlerini içeren diğer bir derlemede ise sezaryen oranı %90,2 olarak bildirilmiştir (13). Veriler artıkça vajinal doğumun da yeterli korunma önlemleri eşliğinde güvenli olduğu yönünde görüşler artmıştır. Vaka sayısının yüksek olduğu bir derlemede sezaryen oranı %36,1 olarak bildirilmiştir (3). Mevcut analizde ise sezaryen oranı %39 olup, doğum şekli kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. COVID-19 ile komplike olmuş bir gebe hasta için doğum planlanacak ise obstetrik nedenlere göre doğum şekli belirlenmesi daha uygun olarak görülmektedir.

### Neonatal Sonuçlar

Neonatal sonuçlarla ilgili literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur. Bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonuna bağlı fetal distres ve preterm eylem oranında artış bildirilmiştir (14). Yine bir derlemede COVID-19 enfeksiyonu gebelikte hastanede yatış oranlarını artırmakla beraber kötü maternal ve neonatal sonuçlara yol açmadığı saptanmıştır (15). Yüksek gebe hasta sayısına sahip diğer bir derlemede ise COVID-19 enfeksiyonu olan gebelerde tüm nedenlere bağlı neonatal ölüm oranı %0,2-0,3 olarak belirlenmiş olup COVID-19 enfeksiyonu olmayan gebelerde beklenen neonatal ölüm oranı ile benzerdir (16). Yapılan mevcut çalışmada ise hastanede yatış oranı, preterm doğum oranı gruplar arasında istatistiksel olarak benzer saptanmıştır. Fakat yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ise COVID-19 enfeksiyonu ile komplike olmayan kont-



rol grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranlar belirlenmiştir. Bu durum derlemeye dahil edilen kontrol grubu içinde fetal hastalık veya distres nedenli doğum kararı alınan gebe sayısının fazla olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca yenidoğan PCR taramasında %2 pozitiflik saptanırken, COVID-19 nedeni yenidoğan ölümü bildirilmemiştir. Sonuç olarak COVID-19 enfeksiyonu ile kötü neonatal sonuçlar arasında ilişki saptanmamıştır.

## Sonuç

Covid-19 enfeksiyonu ile komplike gebe hastalarda, maternal ve neonatal sonuçların kötüleştiğine dair belirgin bulgu saptanmamış olup hasta olmayan gebelerle karşılaştırıldığında benzer maternal ve neonatal sonuçlar belirlendi. Anneden bebeğe vertikal geçiş gösterilmemekle beraber %2 yenidoğan PCR ile pozitiflik oranı bildirilmiştir. Doğum şeklinin obstetrik endikasyonlara göre belirlenmesi ve asemptomatik olguların yüksekliği nedeni ile hastaneye yatırılan tüm gebelerin Covid-19 açısından taranması önerilmelidir.

## Kaynaklar

- Ng PC. Infection control for SARS in a tertiary neonatal centre. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2003 Sep 1;88(5):405F – 409.
- Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2019 Jun;52(3):501–3.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2020;
- Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;
- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Nov 6;69(44):1641–7.
- Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Oct 8;
- Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series. Preprint. 2020;
- Simões e Silva AC, Leal CRV. Is SARS-CoV-2 Vertically Transmitted? *Front Pediatr* [Internet]. 2020 May 15;8.
- 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. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 Jul;191(1):292–7.
- Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020.
- Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 May;20(5):559–64.
- Qiancheng X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun;95:376–83.
- Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jul;223(1):36–41.
- Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdash A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of pregnancy and the possibility of vertical transmission. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2020.
- Salem D, Katranji F, Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 Mar 27;152(3):291–8.
- Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barrette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19 – co-reporting of common outcomes from the PAN-COVID and AAP SONPM registry. *medRxiv*. 2021;

# COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE AMELİYATHANE YÖNETİMİ VE ANESTEZİK YAKLAŞIM

## OPERATING ROOM MANAGEMENT AND ANESTHETIC APPROACH IN COVID-19 PANDEMIC

Filiz ALKAYA SOLMAZ<sup>1</sup>, Mustafa Soner ÖZCAN<sup>1</sup>, Eyyüp Sabri ÖZDEN<sup>1</sup>, Onurcan BALIK<sup>1</sup>, Pakize KIRDEMİR<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

**Cite this article as:** Alkaya Solmaz F, Özcan MS, Özden ES, Balık O, Kirdemir P. Operating Room Management And Anesthetic Approach in Covid-19 Pandemic. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):125-131.

### Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19), yeni tip şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir solunum yolu hastalığıdır. Bu virüs tüm dünyada pandemiye yol açmıştır. Hastaneler Covid-19 salgını açısından yüksek riskli ve iyi yönetilmesi gereken kurumların başında gelmektedir. Hastanelerde de en riskli alanlar yoğun bakımlar ve ameliyathanelerdir. Salgının başlamasıyla birlikte cerrahi müdahale gerekli olan tüm hastalar, olası-kesin enfekte kabul edilerek hareket edilmelidir. Ameliyathane ekibi (cerrah, hemşire, anesteziist ve diğer yardımcı sağlık personeli) olası/kesin tanılı Covid-19 hastaların yönetiminde bulaş önlemlerini acilen hayata geçirmelidir. Özellikle anesteziistler havayolu ile hasta ve çalışan güvenliği açısından tecrübeli ve etkin olmaları nedeniyle, Covid-19 'un perioperatif yönetiminde lider rol üstlenmektedirler. Bu makalede, olası/kesin tanılı Covid-19 hastalarının ameliyat sürecinde kurumumuzda alınmış olan önlemler ve bu önlemler sonucu elde ettiğimiz başarının ortaya konması irdelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID- 19, Ameliyathane, Anestezi Yönetimi

### Abstract

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is an infectious respiratory disease caused by novel severe acute respiratory tract syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). It has led to a coronavirus pandemic all over the world. Hospitals are among the institutions that are at high risk and need to be managed well in terms of the Covid-19 outbreak. The most risky areas in hospitals are intensive care units and operating rooms. With the onset of the pandemic, all patients who require surgical intervention should be considered as potentially infected. In operating rooms, the operating room team (surgeon, nurse, anesthesiologist and other assistant healthcare personnel) should immediately implement transmission measures in the management of suspected / confirmed Covid-19 patients. Anesthesiologists in particular take a leading role in the perioperative management of Covid-19, as they are experienced and effective in airway control and patient and staff safety. In this article, the measures taken in our institution during the operation of suspected / confirmed Covid-19 patients and the success we have achieved as a result of these measures are examined.

**Keywords:** COVID-19, Operating Room, Anesthetic Approach

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: filizalkaya@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 03.04.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 07.04.2021

ORCID IDs of the authors: F.A.S. 0000-0001-5772-6708; M.S.Ö. 0000-0003-0385-2308;

E.S.Ö. 0000-0002-8070-0159; O.C.B. 0000-0002-5320-9874; P.K. 0000-0001-7784-1818

## Giriş

Covid-19, ciddi akut solunumsal viral bulaşıcı hastalıktır (1). Hastalık 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra, Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020'de dünya çapında salgın ilanında bulunmuştur (2,3). Nisan 2021'den başlayarak tüm dünyada koronavirüs vaka sayısı 118 milyonu aşmış, 2.6 milyondan fazla insan Covid-19 virüs enfeksiyonundan vefat etmiştir (4). Türkiye de bu salgından fazlaca etkilenen ülkelerden biri oldu ve ilk resmi vakasını 11 Mart 2020'de duyurmuştur. Sağlık Bakanlığı'nın, ilk Covid-19 vakasını açıklamasından sonra Türkiye'de vaka sayısında önemli bir artış gözlenmiş ve hastalığın yayılmasına yönelik gerekli tedbirler baştan itibaren alınmıştır. Covid-19, Türkiye'de Nisan 2021'de, 3 milyonun üzerinde kişinin hastalığa yakalanmasına ve yaklaşık 30 binden fazla kişinin vefatına sebebiyet vermiştir (5).

Covid-19, küresel olarak hızlı bir şekilde yayılırken, tüm ülke liderleri, bilim insanları ve sağlık çalışanları, bir yandan gerekli tedavinin yapılabilmesi, diğer yandan da hızlı yayılmanın önüne geçmek adına çeşitli politika ve prosedürler üzerinde çalışmışlardır. Covid-19 salgını sırasında doğru yönetilmesi gereken ana risk merkezlerinden biri de hastanelerdir. Hastanelerde Covid-19 salgını sırasında özellikle yönetilmesi gereken yerlerin başında yoğun bakımlar ve ameliyathaneler gelmektedir. Covid-19 ile enfekte hastaların hastanede kalış süresi yaklaşık 10 gündür. Tüm dünyada ve ülkemizde de açıkça belirtildiği gibi, Covid-19 ile enfekte hastaların elektif ameliyathanelerinin ertelenmesi, yalnızca acil ameliyathanelerinin (kanser cerrahisi, kalp cerrahisi, travma vb.) uygulanması, hastaların ve sağlık çalışanlarının bulaş risklerini azaltmak için gereklidir (6,7). Ülkemizde tüm hastanelerin pandemi hastanesi ilan edilmesi sürecinde, elektif ameliyathaneler ertelenmiş, çoğu ameliyathane yoğun bakım ünitesi şeklinde hizmet verebilecek hale getirilmiştir.

Kliniğimizde pandemi öncesi 17 ameliyathane masası ile mesai saatlerinde aktif çalışmakta iken Mart 2020'de pandeminin başlaması ile birlikte ameliyathane personel sayısını azaltmak amaçlı 3 operasyon masasında, personel şifitler halinde 24 saat çalışmaya başlamıştır. Operasyonlar aciliyet derecesine göre sınıflandırılmış ve aciliyet sırasına göre alınmıştır. Salgının başlamasıyla birlikte ameliyata alınan hastalar olası enfekte olarak kabul edilerek hareket edilmeye başlanmıştır. Bu kapsamda da kurumumuzda enfekte Covid-19 hastalar için özel ameliyathane odası Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği özellikte dizayn edilmiş ve faaliyete geçirilmiştir. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim

Dalı tarafından tüm ameliyathane personeline gerekli eğitimler verilmiş ve diğer sağlık personelleri için entübasyon ve ventilatör tanıtım eğitim videoları hazırlanmış ve üniversite sitesine yüklenmiştir.

Bu makalede, pandemi döneminde şüpheli olan ve kesin tanı almış Covid-19 hastalarının ameliyathane süreçlerinde alınması gereken tedbirler, preoperatif hasta hazırlığı ve anestezi uygulamaları, ameliyathane organizasyonu ve kişisel korunma ekipmanlarını içeren ameliyathane tanımlanması, iş akışı ve süreçlerinin belirlenmesine ait önlemler, kliniğimizde ve kurumumuzda ki uygulamalarımız vurgulanmıştır.

## Ameliyathane Covid-19 Yönetiminde Göz Önünde Bulundurulması Gereken Önlemler

Covid-19 enfekte olan hastalarda elektif ameliyathaneler ertelenmeli, acil cerrahi ihtiyacı olan hastalarda operasyonun fayda/zarar oranı tartışılarak karar verilmelidir (6). Şüpheli veya kesin tanı almış Covid-19 hastaların geçireceği prosedürler için ameliyathane ve cerrahi ekibin kontaminasyon riski nedeniyle özellikli hazırlık işlemleri zaman gerektirir. Şüpheli veya kesin tanı almış Covid-19 hasta gelmeden önce ameliyathane organizasyonu yapılmalı, anestezi cihazı hazırlanmalı, önceden belirlenmiş alanlarda kişisel koruyucu ekipmanların (KKE) giyilmesi ve çıkarılması için, ekibi bilgilendirici posterler hazırlanmalıdır. Hazırlanan önlemlerin hayata geçirilmesi için; ameliyathane ekibinin iş birliği ile birlikte, enfeksiyon önleme uygulamaları ve ameliyathane sonrası dezenfeksiyonu içeren algoritmaları oluşturulmalıdır (8). Tüm ameliyathane personelinin uyumunu artırmak, Covid-19 hastasına yaklaşım ile ilgili ameliyathane enfeksiyon önleme tedbirleri konusunda danışmanlık yapabilecek bir denetleyiciye ihtiyaç vardır. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda da denetim ve kontrolleri sağlamak için öğretim üyeleri görevlendirilmiştir.

Covid-19 salgınında da alınması gereken ilk tedbir sağlık çalışanlarını korumaktır. Bu sebeple KKE olarak; cerrahi formlarının üzerine giydikleri su geçirmez tulum ve eldivenin ardından, N95 maske, gözlük, yüz siperliği, cerrahi önlük ve ikinci eldiven giymeleri gerekmektedir. Kişisel koruyucu ekipmanların giyip çıkarma konusunda kullanımı ile ilgili bilgi eksiklerinin olduğu ve yanlış kullanımına bağlı bulaş riski ve yaralanma gibi sorunlar nedeniyle korku yaşandığı ifade edilmektedir (6). Bu sebeple, Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu "Covid-19 Kişisel Koruyucu Ekipman Giyme Çıkarma Talimatı'na" (10) bağlı olarak kurumumuzda da tüm ameliyathane personeli için bu eğitimler uzmanlar tarafından aralıklı olarak verilmektedir, gerekli kontrolleri de yapılmaktadır.

### **A- Preoperatif Dönemde Alınması Gereken Önlemler** **Kişisel Koruyucu Ekipmanlar (KKE);**

Şüpheli ve kesin tanı almış Covid-19 hastalarına sağlık hizmeti veren tüm sağlık çalışanları KKE'yi giymelidir. Saç bonesi, N95 veya FFP2/FFP3 tipi maskeler, koruyucu gözlük ya da yüz siperliği, eldiven, su geçirilmeyen tulum, tüm ayağı örten deliksiz terlik ya da mümkünse steril edilebilir lastik çizme tercih edilmelidir (6,11). Cerrahi ekibin ayrıca steril önlük ve eldiven giymeleri önerilmektedir(11,12). Personel için giyinme soyunma odaları belirlenmeli, uygulamaları gösteren posterler uygun yerlere asılmalıdır. Kurumumuzda ameliyathanede giyinme ve soyunma alanları temiz ve kirlilikten ayrıldı, KKE ile ilgili hem görsel hem de yazılı uyarı posterleri hazırlandı ve aynı zamanda kurum internet sayfasına eğitim videoları eklendi. Şüpheli/kesin tanı Covid-19 hastalarının transferi için taşıma kabinleri kendi dizaynımız olarak üniversite teknik servisinde yapıldı ve hastalar bu şekilde taşındı (Resim 1,2)

### **Ameliyathane Odaları ve Ekipmanlarının Planması İle İlgili Görüşler**

Şüpheli ve kesin tanı almış Covid-19 hastaların operasyonu için, ameliyathanenin ayrı bir alanında, ayrı giriş çıkışı olan, ideal olarak, ayrı bir ameliyathane kompleksi tahsis edilmelidir (8). Bulaşı sınırlamak için hastanın anestezi indüksiyonu öncesi kontrollerinden başlayıp, anesteziden derlenme de dahil olmak üzere tüm uygulamalar aynı ameliyat odasında gerçekleştirilmelidir (6,8,13). Ameliyathane odalarında negatif basınçlı sistem ve entegre yüksek verimli hava filtresine (HEPA) sahip kendi havalandırma sistemi bulunan ameliyathane odalarında virüsün yayılımı daha az olacaktır. Operasyon esnasında kapılar kapalı tutulmalıdır (8,14). Küçük ameliyathane kompleksi girişine, gerekli olacak malzemeler yerleştirilmeli, malzeme temininde görev alacak ayrı yardımcı personel önceden belirlenmelidir. Kurumumuzda da Covid-19 için ameliyathane odası hazırlığı rehberler doğrultusunda yapılmıştır (15). Ameliyat sırasında kişi sayısı, odaya giriş ve çıkışlar mümkün olduğunca az olmalıdır. Bu amaçla ameliyat sırasında ek malzeme temini sırasında el yıkama ve eldiven değişimine dikkat edilmelidir (6,15,16). Cerrahi ekip takılarını iş yerinde kullanmamalı; cep telefonu vb. malzemeleri plastik kılıfların içinde korumalıdır (6, 16). Hastalarda mortalite ve komplikasyon gelişme olasılığının yüksekliği nedeniyle ameliyatların gece saatlerinde planlama yapılmaması önerilmektedir (17). Kurumumuzda ameliyathane odasında personel sayısının minimum sayıda tutulması ve sterilizasyonun düzgün uygulanması için gerekli tüm eğitimler verildi ve bunların uygulama sırasında kontrolleri sağlandı.

### **B- İntraoperatif Dönemde Alınması Gereken Önlemler**

Şüpheli ve kesin tanı almış Covid-19 hastalarında intraoperatif hazırlık ve anestezi uygulamalarındaki güncellemeler kılavuzlarda belirtildiği şekilde uygulanmalıdır. Acil cerrahilerde Covid-19 açısından değerlendirme acilde, hastane giriş kapısında ve serviste yapılır. Bu dönem, cerrahi ve anestezi hazırlığının da yapıldığı dönemdir. Covid-19 tanınması, riskli hastaların saptanması için ön değerlendirme önce acil servislerde yapılması önem arz etmektedir. Bu değerlendirme kişisel koruma ekipmanları olan sağlık çalışanları tarafından yapılmalıdır. İlk değerlendirmede sorun saptanmayan hasta ilgili klinik, acil servis ya da anestezi polikliniğinde 2. kez anestezi ekibi tarafından sorgulanılır. Bu sorgulamada anestezi öncesi hazırlığının yanı sıra Covid-19 yönünden irdeleme yapılmaktadır. Bu değerlendirme esnasında kişisel koruma ekipmanı kullanılmaktadır, olabildiğince az sayıda personel olması sağlanmaktadır.

### **Anestezi Preoperatif Değerlendirmesinde;**

1. Değerlendirmeyi yapan kişi, sağlık çalışanları için önerilen kişisel koruyucu ekipman, beyaz tıbbi önlükler, tıbbi eldivenler, göz koruma kalkanları, tek kullanımlık cerrahi başlıklar ve cerrahi maskeler, N95 maskeleri veya solunum maskesini takmaktadır.
2. Pandemi döneminde Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu'nun önerileri doğrultusunda tüm insanlara cerrahi maske takma zorunluluğu getirilmiştir. Hastalar hastaneye ve polikliniklere maskesiz alınmamakta ayrıca ameliyathaneye girişlerinde de maske takma zorunluluğu oluşturulmuştur.
3. Preoperatif değerlendirilecek olan hastalar, doktor ve diğer kişilerle yakın teması en aza indirmek için muayene odasına tek tek girmektedir.
4. Muayene odasına girmeden önce hastaların vücut sıcaklıkları elektronik termometre ile ölçülmekte ve vücut ısısı 37.3 ° C'den yüksekse, ateş semptomu olanlar enfeksiyon kliniğine yönlendirilmektedir. Normal vücut ısısına sahip hastalar anestezi kliniğinde preoperatif değerlendirmeye alınmaktadır.
5. İlk karşılaşmada anestezi uzmanları ayrıntılı preoperatif değerlendirme yapmaktadır.
6. Covid-19 ve cerrahi planlama; öncelikle Covid-19 için PCR testi yapılmaktadır. Gerekli görüldüğü durumlarda Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT) istenilmektedir. Şüpheli veya pozitif olan hastalardan enfeksiyon ve göğüs hastalıkları görüşü alınmaktadır. Poliklinikte operasyon riski ve Covid-19 bulaşma riski

hakkında bilgi verilmekte ve hastalardan bununla ilgili aydınlatılmış onam alınmaktadır. Tüm hastalara Covid-19 pozitif gibi yaklaşılmaktadır. Burada Covid-19 tanısı almış ya da kuvvetle muhtemel pozitif olduğu düşünülen hastalarda teması sınırlandıracak KKE son derece önem arz etmektedir.

7. El hijyeni, her bir hasta ile temas ettikten sonra % 2-3 hidrojen peroksit çözeltisi ile veya su-sabunla el yıkama ile sağlanmaktadır.

8. Normal vücut sıcaklığı olsa bile klinik olarak Covid-19 şüpheli enfeksiyon vakaları derhal enfeksiyon kliniğine bildirilmektedir.

Mesai bitiminde poliklinik mobilya, ekipman ve zemin yüzeyleri % 2-3 hidrojen peroksit ile iyice silinerek temizlik ve dezenfeksiyon işlemleri uygulanmaktadır.

#### **Ameliyat sırasında;**

1. Covid-19 ameliyathaneleri negatif basınç sistemleri ile havalandırılmalı ve aralıklı olarak kontrolleri yapılmalıdır. Bu sistemin olmadığı yerlerde klimalar ve pozitif basınç sistemleri devre dışı bırakılmalıdır. Bizim kurumumuzda da Covid-19 ameliyathanesi negatif basınçlı sistem ile havalandırılması sağlanmaktadır.

2. Ameliyathanenin kapısı ameliyat boyunca kapalı olup, içeri giriş çıkışlar kontrollü olmaktadır. Temiz ve kirli alanlar ayrı tutulmaktadır. İçeri giren personel KKE ile giriş yapmaktadır.

3. Hastanın anestezi indüksiyonu, anesteziden derlenme süreci ve servise transferine kadar olan tüm süreçler bulaşı yaymamak için aynı odada yapılmalıdır (14). Kurumumuzda da anesteziden derlenme süreci Covid-19 ameliyathane odasında gerçekleşmekte ve

servis veya yoğun bakım ünitesine kabin sedyeleriyle transferi sağlanmaktadır (Resim 2).

4. Ameliyat esnasında ek ekipmana ve ilaca ihtiyaç duyulursa el yıkama ve eldiven değişimi yapılarak dışarıda bekleyen bir sağlık çalışanıyla temin edilmektedir.

5. Personellerin KKE'siz odaya girmemesini belirten uyarı posterleri kapıya asılmıştır.

6. Ameliyathane çalışanları takılarını iş yerinde kullanmamalı; cep telefonu gibi aletler plastik kılıfların içinde korunması önerilmekte ve kurumumuzda da uygulanmaktadır.

7. Covid-19 ameliyathane odasının anestezi cihazı sadece o odaya aittir. Ameliyathane odasında kullanılan aygıtlar (Anestezi cihazı, perfüzyatörler, defibrilatör vb.) geniş şeffaf örtülerle kaplanmakta ve postoperatif dönemde önerilen şekilde dezenfeksiyon yapılmaktadır.

#### **Anesteziye Başlama;**

1. Covid-19 hastalarda bulaş riskini azaltmak için genel anestezi uygulaması için endotrekeal entübasyon önerilmektedir.

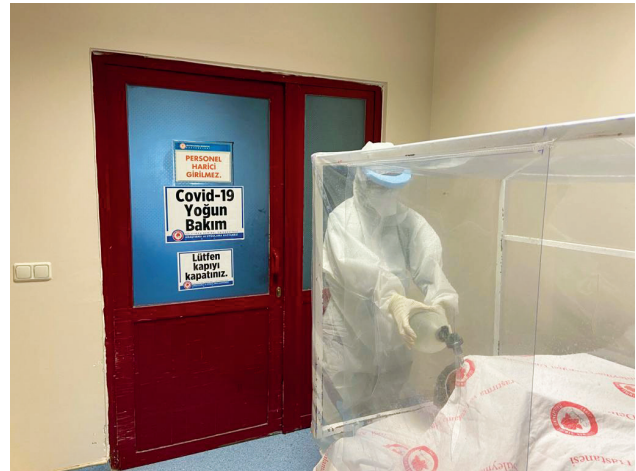
2. Uygun hastalarda öncelikli olarak rejyonal anestezi tercih edilmeli ve bu esnada hastaya cerrahi maske enfeksiyon yayılımını engellemek için takılmalıdır (14). İhtiyaç halinde oksijen desteği nazal kanül ile uygulanmalıdır.

3. Solunum devresinin ekspirasyon ve inspirasyon çıkışına anestezi indüksiyonundan önce, nemlendirme özelliği olan bakteri/virüs filtresi eklenmeli, her



**Resim 1**

Taşıma kabini yapım aşaması



**Resim 2**

Covid-19 hastalarının taşıma kabini ile transferi

hastadan sonra filtre ve anestezi cihazındaki soda-lime değiştirilmelidir. Olanakların el verdiği ölçüde tek kullanımlık hava yolu ekipmanı kullanılmalı ve mutlaka yedekleri hazırlanmalıdır (8). Aynı şekilde kurumumuzda da bakteri filtreleri kullanılmakta olup öncesinde gerekli hazırlıklar yedekleri ile birlikte yapılmaktadır.

4. Anestezi ilaç arabası Covid-19 hastaları için tahsis edilen ameliyathane salonunun önündeki alanda tutulmaktadır. Malzemeler bir tepsi ile odaya alınmaktadır.

5. Preoksijenizasyon yüz maskesi aerosol yaymak için şeffaf bir örtü altında uygulanmaktadır. (Resim 3).



**Resim 3**

Hastanın şeffaf örtü altından oksijenasyonu

6. Hızlı seri indüksiyonda öksürüğü önlemek için yeterli kas gevşemesi entübasyon sırasında sağlanmaktadır. Maskeyle ventilasyondan kaçınılmalıdır. KKE giyildikten sonra anestezi indüksiyonuna başlanmaktadır.

7. Endotrakeal entübasyonun videolaringoskop ile yapılması önerilmektedir. Kliniğimizde de pandemi başlangıcında 2 adet videolaringoskop temin edilip tüm hastaların entübasyonu videolaringoskop ile yapılmaktadır (Resim 4). Hastayı videolaringoskopla hastanın ağız içini görüntülemek için eğilmeden, klempenmiş tüple entübasyonu yapılmaktadır. Zor entübasyon olacağı düşünülürse tüp içine kılavuz tel yerleştirilmektedir (Resim 5).



**Resim 4**

Şeffaf örtü altında videolaringoskop ile entübasyon



**Resim 5**

Klempenmiş tüple videolaringoskop eşliğinde entübasyon

8. Endotrakeal tüp ağız kenarı yaklaşık 22cm derinliğe ulaşıldıktan sonra aerosol kaçacağına izin vermemek için kaf şişirilir. Tüp klemp kaldırılır. Endotrakeal tüpün yeri kapnografi (yoksa oskültasyon) ve göğüs hareketleri ile teyid edilir. İspirasyon-ekspirasyon hattına ve entübasyon tüpünün proksimal kısmına bakteri/virüs filtresi takılmaktadır.

9. Ameliyat boyunca solunum devresi kontrol edilmekte ve solunum devresinin ayrılması gerekli ise endotrakeal tüp klemlenmektedir.

10. Viral aerosol dağılımını azaltmak için eğer mevcut ise kapalı aspirasyon sistemleri tavsiye edilmektedir. Kliniğimizde de hem yoğun bakım ünitesinde hem de ameliyathanede kapalı devre aspirasyon sistemleri kullanılmaktadır. Mümkün olmadığı durumlarda aspirasyon uygulamaları minimumda tutulmaktadır.

11. Anestezi cihaz ve monitörleri ve diğer ekipmanlar bulaş olasılığını azaltmak ve temizliği kolaylaştırmak için şeffaf örtü ile kaplanmaktadır. Anestezi sırasında ve uyandırma esnasında tüm cerrahi ekip KKE kullanılmaktadır.

12. Hastanın kan ve salgıları ile bulaş olan tekrardan kullanılacak olan tüm malzemeler özenle çıkartılmakta, dezenfeksiyona gönderilmekte, tek kullanımlık olanlar tıbbi atık kutusuna atılmaktadır.

13. Hasta ekstübasyon kriterlerini karşılıyorsa, ameliyathanede ekstübe edilmektedir. Ekstübasyon sırasında sekresyonlara maruziyeti azaltmak amacı konektör kısmının poşeti delmesi sağlanarak maskenin örtünün altında kaldığı görülerek ekstübasyon şeffaf örtünün altında yapılmaktadır (Resim 3).

14. Uyandırıldıktan sonra hastaya mutlaka cerrahi yüz maskesi takılmaktadır. Venturi maskeleri aerosol yayılımını arttırabileceğinden kullanılmamaktadır (18).

15. Hem periferik sinir blokları hem de nöroaksiyel bloklar aerosol üretmeyen işlemlerdir. Buna rağmen hastalara cerrahi maske takılmaktadır. Aerosol riskini azaltmak için oksijen desteği saturasyonun istenen aralıkta olmasını sağlayan minimum akımda tutulmaktadır. Rejyonel anesteziyi uzman kişi yapmaktadır. Kişisel korunma ekipmanları ile tüm malzemeler önceden hazırlanmaktadır. Ultrasonografi cihazı için bulaş önleyici tedbirler alınmaktadır.

16. Spinal anestezinin bu hastalarda rahatlıkla uygulanmaktadır. Covid-19 ensefaliti geçiren hastalarda, lomber ponksiyondan sonra BOS'un serbestçe damlamasına kontaminasyona önlenmek amacıyla izin

verilmemektedir.

17. Anestezi sonrası hastalar uyandırma ünitesine çıkarılmadan direkt olarak taşıma kabinleri ile yoğun bakım ünitesine veya izole servise transferi sağlanmaktadır (Resim 2).

### C- Postoperatif Dönemde

#### Alınması Gereken Önlemler:

1. Ameliyat sonrasında cerrahi ekip tüm KKE'yi kirlilik alanı çıkartmakta ve duş alarak formlarını değiştirmektedir.

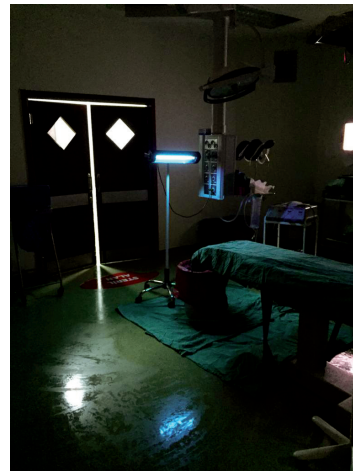
2. Ameliyata iştirak eden cerrahi ekipteki herkesin adı, temaslı takibini kolaylaştırmak amacıyla kaydedilmektedir (8).

3. Ameliyathane temizliği için 3 kez temizlik işlemi 30 dakika ara ile yapılmaktadır.

4. Tek kullanımlık ekipmanlar, tüm ilaçlar ve malzemeler kontamine kabul edilerek atık kutularına atılmaktadır. Malzemeler temizlenme ve dezenfeksiyon amacıyla ilgili yerlere gönderilmektedir. Kan ve vücut sıvısı bulaşları gibi gözle görünür kontaminasyonların temizliği dezenfeksiyondan önce yapılmaktadır. Tıbbi cihazların yüzey temizliği 1g/L klorlu dezenfektanla sağlanmakta, 30 dk sonra durulanmaktadır.

5. Enfekte maddelerin bulunduğu kaplar 5g/L aktif klorlu dezenfektan ile 30 dk temizlenmektedir.

6. Ameliyat salonu temizliği 1g/L sodyum hipokloritli solüsyonla yapılmakta, odaya ultraviyole-C ışınlanması kullanılmaktadır (19) (Resim 6).



**Resim 6**

Ameliyathane salonunun ultraviyole-C ışınlanması

7. Yüzey temizliği temiz bölgelerden kirliliğe doğru olarak her defasında yeni bez kullanılarak yapılmaktadır. Ameliyat sonrasında servis/ izolasyon odası/ yoğun bakım ünitesine giden yollar tekrar temizlenmektedir.

Sonuç olarak, pandeminin Mart 2020 yılında başlamasıyla birlikte tüm dünyada ve ülkemizde öneriler doğrultusunda pek çok önlem alınmıştır. Bu bağlamda kurumumuzda da pandemi işleyiş için çeşitli yönergeler doğrultusunda önlemler alınmıştır. Bu bir yıllık pandemi sürecinde kurumumuzda ameliyat sayısı yaklaşık 15 bindir. Bunların yaklaşık 25 tanesi Covid-19 pozitif hasta, 450 tanesi klinik olarak Covid-19 şüpheli hasta olarak operasyona alınmıştır. Bu kapsamda uygulanan bu prosedürlere uyulması ile kliniğimizde Covid-19 ile enfekte sağlık personeli olmamıştır.

Covid-19 salgını çalışma şartlarında ve yaşam biçimlerinde derinden değişiklikler yapmış ve yapmaktadır. Bir halk sağlığı sorunu olması nedeni ile de riske en açık ve doğrudan karşı karşıya olan sağlık sektörünün tüm katmanları etkilenmiştir. Sağlık sisteminin işlevini kaybetmemesi ve ağır yükü taşıyabilmesi için mümkün olduğunca sağlık personeli ve merkezlerinin bulaştan korunması önemli olmuştur. Bu kapsamda da salgın özelliklerine uygun protokol ve rehberlerini oluşturulması ihtiyaç olmuştur. Şüpheli ve tanı almış Covid-19 enfeksiyonlu hastanın ameliyat süreci sağlık çalışanları ve diğer hastalar için risk oluşturabilmektedir. Kılavuzlardaki önerilerin düzgün ve doğru bir şekilde yerine getirilmesinin biz sağlık çalışanları için önemli olduğu kanısındayız.

## Kaynaklar

- World Health Organization. "Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it." World Health Organization. 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid2019)-and-the-virus-that-causes-it). Erişim tarihi: Nisan 2021 .
- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The Continuing 2019-nCoV Epidemic Threat of Novel Coronaviruses to Global Health-The Latest 2019 Novel Coronavirus Outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 91: 264-6.
- World Health Organization. WHO DirectorGeneral's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Erişim tarihi: Nisan 2021
- <https://covid19.who.int/> Erişim tarihi: Nisan 2021
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'deki Güncel Durum. <https://covid19.saglik.gov.tr/> Erişim tarihi: Nisan 2021
- Center of Disease Control and Prevention (CDC). Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19 in Healthcare Settings. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-controlrecommendations>.
- <https://shgmhastahakdb.saglik.gov.tr/Eklenti/36865/0/elektif-islemlerin-ertelenmesi-ve-diger-tedbirlerpdf.pdf>. Erişim tarihi: Nisan 2021
- Wong J, Yuan Goh Q, Tan EZ, Lie SA, Tay YC, N SY et al. Preparing for a COVID-19 Pandemic: a Review of Operating Room Outbreak Response Measures in a Large Tertiary Hospital in Singapore. *Canadian Journal of Anesthesia* 2020;67:732-45.
- Cai H, Chen Y, Chen Z, Fang Q, Han Wl. et al. Liang T. (Ed). "Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment", The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Kişisel Koruyucu Ekipman Giyme Çıkarma Talimatı. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/36977,covid-19-kisisel-koruyucu-ekipman-giyme-ve-cikarma-talimatipdf>. Erişim tarihi:Nisan 2021)
- Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Canadian Journal of Anesthesia* 2020;12: 1-9).
- Kamer E, Çolak T. COVID-19 ile Enfekte Bir Hastasının Operasyona İhtiyacı Olduğunda Ne Yapmalıyız: Cerrahi Öncesi, Cerrahi Sırası ve Cerrahi Sonrası Rehberi. *Turkish Journal of Colorectal Disease* 2020; 30: 1-8.
- Karaca AS, Özmen MM, Uçar AD, Yastı AÇ, Demirel S. COVID-19'lu Hastalarda Genel Cerrahi Ameliyathane Uygulamaları. *Turkish Journal of Surgery* 2020;36(1):6-10.
- Dexter F, Parra MC, Brown JR, Loftus RW. Perioperative COVID-19 Defense: An Evidence-Based Approach for Optimization of Infection Control and Operating Room Management. *Anesth Analg*. 2020 Jul;131(1):37-42. doi: 10.1213/ANE.0000000000004829.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Acil anestezi yönetimi <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66164/covid-19-acil-anestezi-yonetimi.html>. Erişim tarihi: Nisan 2021
- Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BS. What We Do When a COVID-19 Patient Needs an Operation: Operating Room Preparation and Guidance. *Canadian Journal of Anesthesia* 2020: 1-3).
- Halvachizadeh S, Teuber H, Cinelli P, F Allemann, Pape HC, Neuhaus V. Does the time of day in orthopedic trauma surgery affect mortality and complication rates? *Patient Safety in Surgery*. 2019; 13(8): 1-8.
- Peng PW, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *British Journal of Anaesthesia*. 2020; 124 (5): 497- 501.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>.





# ÇOCUKLARDA COVID-19 TEDAVİSİNDE ANTİVİRAL İLAÇLAR

## ANTIVIRAL TREATMENT IN PEDIATRIC COVID-19 PATIENTS

Hakan SALMAN<sup>1</sup>, Muhammet KÖŞKER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

<sup>2</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

**Cite this article as:** Salman H, Köşker M. Antiviral Treatment in Pediatric COVID-19 Patients. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):133-135.

### Öz

Çocuklarda COVID-19 tedavisi ile ilgili kabul edilmiş net bir protokol yoktur. Aynı zamanda erişkinler gibi nazofarengeal polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi pozitif her çocuk da tedavi endikasyonu oluşturmamaktadır. Çocukların alta yatan risk faktörleri, şikayetleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerlerine göre tedaviye karar verilmektedir. İlaçların gelişebilecek istenmeyen etkileri de tedaviye karar vermede önemlidir. Çocuklarda ana tedavi protokolünü destek tedavisi oluşturmaktadır. Antiviral tedavi gerekliliğine hastalık ciddiyeti, klinik seyir ve önceden mevcut risk faktörlerinin varlığı gibi durumlar belirleterek literatür eşliğinde karar verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Antiviral; COVID-19; tedavi.

### Abstract

There is no exact protocol that everyone agrees on the treatment of Covid 19 in children. Also, like adults, not every child with a positive nasopharyngeal polymerase chain reaction (PCR) test is an indication for treatment. The treatment is decided according to the children's underlying risk factors, complaints, findings of physical examination and laboratory values. Possible side effects of drugs should also be considered when making a treatment decision. Supportive treatment is the main treatment protocol in children. The necessity of antiviral treatment should be decided in the light of the literature by determining the conditions such as disease severity, clinical course, presence of underlying disease.

**Keywords:** Antiviral; COVID-19; treatment.

### Öz

Tüm dünyayı derinden etkileyen COVID-19 pandemisi özellikle kronik hastalığı olan ve yaşlı bireylerin ölümüyle sonuçlanan bir salgın haline gelmiştir. Erişkinlerde tedavi protokolleri dünya çapında hazırlanmasına rağmen çocuk hastalarda COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili tedaviye yönelik net yazık ki net bir protokol yoktur. Çocuk hastalarda ağır klinik bulgular

ve ölüm nadir olarak bildirilmiştir. Bu nedenlerle her çocuğun tedavisinin bireysel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Çocukların hastane yatışına ihtiyaç duyup duymayacağına karar verirken çocuğun klinik görünümünü, destekleyici bakım gereksinimini, alta yatan tıbbi koşulları ve bakıcıların çocuğa evde bakma becerisi göz önünde bulundurulmalıdır. Çocukların fizik muayeneleri ve laboratuvar değerlerine göre karar verilmelidir. Erişkin hastalardaki gibi her

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** salmanhakan983@yahoo.com.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 03.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 06.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** H.S. 0000-0002-4973-0122; M.K. 0000-0001-5004-3656

COVID-19 tanı testi pozitif saptanan çocukta tedavi gerekli değildir. Çocuklarda ilaçların gelişebilecek istenmeyen etkileri de tedaviye karar vermede önemlidir. Çocuklarda ana tedavi protokolü destek tedavisi, komplikasyonların önlenmesi ve yönetimini içerir. Oksijen saturasyonu, solunum destek ihtiyacı ve sıvı elektrolit dengesi belirlenerek desteğinin sağlanması, gereklilik halinde bakteriyel enfeksiyonlar açısından olası etkene yönelik antibiyotik uygulanması, hemodinamik instabilite durumunda vasopressör tedavi ve tromboprolaksi tedavinin ana unsurlarıdır. Antiviral tedavi verilme aşamasında mevcut durumun ciddiyeti, klinik seyir ve olası risk faktörlerinin varlığı gibi durumlar belirlenerek antiviral tedavi seçiminde hastaya göre literatür eşliğinde karar verilmelidir (1). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) COVID-19'lu çocuk tedavisinde destek tedaviye ek olarak ağır vakalarda remdesiviri ve solunum sıkıntısı ön planda olanlarda ek olarak deksametazon tedavisini önermektedir (2).

### Çocuklarda Antiviral Tedavi

Çocuklarda antiviral tedavi vaka bazında değerlendirilmelidir. Antiviral tedaviyi kullanma kararı; hastalığın ciddiyeti, klinik seyir, ilacın mevcut etkililik kanıtları ve hastalığın ilerleme riskini artırabilecek altta yatan koşullara göre kişiselleştirilmelidir. Antiviral tedavinin etkinliği ve güvenliği ile ilgili çalışmalar ağırlıklı olarak yetişkinlerde yapılmıştır. Çocuklarda kanıtlanmamış faydalarına rağmen şiddetli veya kritik COVID-19'u olan çocuklar için antiviral tedavi önerilmektedir (3).

### Remdesivir

Remdesivir aktive olduğunda viral RNA polimeraza bağlanan ve RNA zinciri erken sonlanmasına neden olan bir nükleozid analogu ön ilaçtır. 2017 yılında Ebola tedavisi için geliştirilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) remdesivirin yalnızca tamamlayıcı oksijen, invazif veya noninvazif mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerektiren hastalarda kullanımına izin verdiğinden, solunum desteği gereksinimi ilacın kullanımında birincil belirleyicidir. Asemptomatik, hafif veya orta derecede COVID-19'u olan ayakta tedavi gören ve hastanede yatan hastaların yalnızca destekleyici bakımla yönetilmesi önerilmektedir. FDA şiddetli veya kritik COVID-19'u olan yetişkinler ve çocuklar için 1 Mayıs 2020'de remdesivir için acil kullanım onayı vermiştir (4). COVID-19'lu çocuklar için remdesivirin faydalarına ilişkin veriler eksik olsa da, diğer antiviral ajanlara tercih edilir çünkü yetişkin hastalardaki randomize çalışmalardan ve vaka serilerinden elde edilen veriler, iyileşme süresini kısalttığını göstermekte olup (özellikle kritik hastalığı olmayan hastalarda) iyi tolere edildiği görülmektedir. Remdesivir tedariği

konusunda sıkıntı olduğunda kritik hastalığı olanlardan ziyade şiddetli hastalar için önceliklendirilmelidir. Normal tedavi süresi ciddi hastalığı olan çocuklar için 5 güne kadardır; 5 günden sonra iyileşmeyen kritik hastalığı olan çocuklar için süre 10 güne kadar uzatılabilir.

### Kullanım Dozu:

- 3.5-40 kg arasında: 1. günde 5 mg / kg IV yükleme dozu, ardından sadece her 24 saatte bir 2.5 mg / kg IV liyofilize toz
- $\geq 40$  kg: 1. günde 200 mg IV yükleme dozu, ardından her 24 saatte 100 mg IV; liyofilize toz veya çözelti kullanılabilir.

### Böbrek Yetmezliğinde Kullanım:

> 28 günlük, eGFR (glomerüler filtrasyon hızı) <30 mL/dak olan hastalar veya serum kreatinini  $\geq 1$  mg/dL olan term yenidoğanlarda (7 ila 28 gün), yararları risklere ağır basmadığı sürece önerilmemektedir; eGFR > 30 mL/dak olan hastalar için doz ayarlaması yapılmamıştır (5).

Remdesivir, hidroksiklorokin veya klorokin ile birlikte uygulanmamalıdır çünkü birlikte uygulama remdesivirin antiviral aktivitesini azaltabilir. Remdesivir'in bildirilen yan etkileri mide bulantısı, kusma ve transaminaz yükselmelerini içerir (6).

### Baricitinib

Baricitinib, romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir Janus kinaz inhibitörüdür. İmmünomodülatör etkilerine ek olarak viral girişi engelleyerek antiviral etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. 18 yaş ve üzerindeki hastalarda yapılan çalışmalarda remdesivire baricitinib eklenmesinin, enfeksiyon oranlarında artış olmadan iyileşme süresini kısalttığı, venöz tromboembolizm veya diğer yan etkileri arttırmadığı görülmüştür (7).

FDA tarafından yayınlanan remdesivir ile birlikte baricitinib kombinasyonu acil kullanım yetkisine rağmen; 2 yaşından büyük COVID-19 ile hastanede yatan, oksijen veya solunum desteği gerektiren çocuklarda bu kombinasyon tedavisinin kullanımının yararları ve riskleri hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. İdeal olarak bir klinik araştırma bağlamında kullanılması önerilmektedir (8).

### Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin antiviral aktivitesinin kesin mekanizması belirsiz olmasına rağmen; hücre içine giriş için gerekli endozomların pH'ını artırarak insan hücrelerine viral girişin inhibisyonu, antiinflamatuvar, im-

münomodülatör etkiler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörünün glikosilasyonunun inhibisyonu gibi mekanizmalardan bahsedilmektedir (9). Klorokin ve hidroksiklorokin salgının başlangıcında tüm dünyada yaygın olarak kullanılmış olsa da belirgin yararı olmadığı ve toksisite potansiyeli yüksek olduğu için hastanede yatan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Haziran 2020'de FDA ciddi COVID-19 hastalarında bu ajanlar için acil kullanım iznini iptal etmiştir. Bilinen ve potansiyel risklerinin artık faydalarından daha ağır bastığına dikkat çekilmiştir. QTc uzaması ve aritmiler dahil olmak üzere hidroksiklorokin ve klorokin potansiyel toksisitesi mevcuttur. Altta yatan QTc anormallikleri olan ve hidroksiklorokin ile ciddi ilaç etkileşim potansiyeli olan diğer ilaçlara ihtiyaç duyan çocuklarda hidroksiklorokin kullanımından kaçınılmalıdır (10).

### Lopinavir/Ritonavir

İnsan immün yetmezlik virüsünün (HIV) tedavisi için FDA tarafından onaylanmış bir proteaz inhibitörü olan lopinavir-ritonavirin rutin kullanımı, etkinliği olmadığı ve olumsuz farmakodinamiğe sahip olduğu için önerilmemektedir. SARS-CoV2'ye karşı in vitro aktiviteye sahip olmasına rağmen, lopinavir-ritonavirin EC50'ye yakın plazma seviyelerine ulaşamadığı görülmektedir. Özellikle gastrointestinal etkiler olmak üzere yan etkilerinin yüksek prevalansı ve ayrıca uzun süreli sitokrom P4503A inhibisyonundan dolayı ilaç-ilaç etkileşimleri de olmaktadır (11). COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların randomize çalışmasında, lopinavir-ritonavir mortaliteyi veya mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmamıştır. Ayrıca hastaneden taburcu olma oranlarını da iyileştirmemiştir. Lopinavir-ritonavirin ciddi olmayan ve ayakta tedavi gören hastalarda bir rolü olup olmadığı belirsizdir. Sadece ayakta tedavi gören hastalarda klinik araştırma bağlamında kullanılmasını önerilmektedir (12).

### Favipravir

Favipiravir bazı Asya ülkelerinde influenza tedavisi için ve Hindistan'da hafif COVID-19 tedavisi için kullanılan bir RNA polimeraz inhibitörüdür. Amerika Birleşik Devletleri ve başka yerlerde COVID-19 tedavisi için klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Rusya'daki (13) ve Çin'deki (14) ilk denemeler bir miktar faydalı olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmalarda immünomodülatör ajanlar gibi diğer tedaviler uygulandığından, sonuçlar bu faktörler dikkate alınarak yorumlanmalıdır. COVID-19 tedavisi için çocuk yaş grubunda henüz kullanım önerisi bulunmamasına rağmen ülkemizde çocuk hasta yönetiminde 15 yaş üstü kullanımına yer verilmiş olup bu yaş altı kullanım için endikasyon dışı ilaç kullanım onayı alınması gerekmektedir.

## Sonuç

Çocuklarda ana tedavi protokolü destek tedavisi, komplikasyonların önlenmesi ve yönetimini içerir. Antiviral tedavi gerekliliğine hastalık ciddiyeti, klinik seyir ve mevcut risk faktörleri varlığı belirlenerek, ilaçların mevcut istenmeyen etkileri de göz önüne alınarak literatür eşliğinde karar verilmelidir. Her çocuğun tedavisinin bireysel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian J Pediatr.* 2020 Jun;87(6):433-442. doi: 10.1007/s12098-020-03292-1.
2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>
3. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10:34.
4. FDA emergency use authorization for remdesivir. Available at: <https://www.fda.gov/media/137564/download>. Accessed August 22, 2020.
5. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pininti SG et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2021;10(1):34-48, <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa115>
6. US Food and Drug Administration. Remdesivir by Gilead Sciences: FDA Warns of newly discovered potential drug interaction that may reduce effectiveness of treatment. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-drug-interaction-may-reduce> (Accessed on June 15, 2020).
7. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization (EUA) of baricitinib. <https://www.fda.gov/media/143823/download> (Accessed on November 20, 2020).
8. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:795.
9. 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.
10. US Food and Drug Administration (FDA). FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine [www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and](http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and) (Accessed on June 15, 2020).
11. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, et al. Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med* 2020; 173:670.
12. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020.
13. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis* 2020.
14. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020.



# SARS-COV-2 ENFEKSİYONUNUN MİKROBİYOLOJİK TANISI

## MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF SARS-COV-2 INFECTION

Mümtaz Cem ŞİRİN<sup>1</sup>, Emel SESLİ ÇETİN<sup>1</sup>, Buket CİCİOĞLU ARIDOĞAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

**Cite this article as:** Şirin MC, Sesli Çetin E, Cicioğlu Arıdoğan B. Microbiological Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):137-145.

### Öz

Aralık 2019'da Çin'den başlayarak çok kısa bir süre içerisinde tüm dünyayı etkisi altına alan Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemisi, bugüne kadar görülen en ciddi küresel sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Bu süreçte, zamanında ve doğru uygulanan mikrobiyolojik tanı testleri, salgının ve vaka yönetiminin önemli bir parçası olmuştur. Pandeminin başlangıcından itibaren solunum yolu örneklerinde "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" RNA'sını saptamaya yönelik olarak geliştirilen gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), en yaygın kullanılan tanı yöntemidir. RT-PCR ile virüs RNA'sının gösterilmesi COVID-19 hastalığının kesin tanısını sağlamakla birlikte negatif test sonucu enfeksiyon olasılığını dışlamaz. Klinik şüpheli olgularda 24-48 saat arayla tekrarlayan örneklerin alınması ve ciddi akciğer bulguları olan hastalarda tanı için alt solunum yolu örneklerinin tercih edilmesi gereklidir. Düşük maliyetli, uygulanması kolay ve hızlı sonuç alınabilen antijen testlerinin kullanımı, viral yükün yüksek olduğu hastalığın akut evresi ile sınırlıdır. Duyarlılık ve özgüllük sorunlarından dolayı antijen testleriyle elde edilen sonuçların RT-PCR testleri ile doğrulanması gerekir. Antikor testleri, virüs ile karşılaşmış olduğunu gösterir. Hastaların virüse karşı antikor yanıtının değişken ve geç olması nedeniyle antikor testleri, akut dönemde hastalığın tanısında tek başına kullanılmamalıdır. Semptomların başlangıcından 2-3 hafta sonra alınan kan örneklerin-

de çalışılan antikor testleri moleküler tanıya yardımcı ek test olarak kullanılabilir. Bu derlemede, günümüze kadar elde edilen veriler doğrultusunda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun mikrobiyolojik tanısında kullanılan yöntemlerin özellikleri, klinik açıdan sağladıkları avantajlar ve kısıtlı yönleri tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, polimeraz zincir reaksiyonu, antijen testi, antikor testi

### Abstract

The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic, which began in China in December 2019 and affected the whole world in a very short time, has become one of the most serious global health problems to date. In this process, timely and correctly applied microbiological diagnostic tests have been an important part of the epidemic and case management. Since the beginning of the pandemic, real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), which has been developed to detect "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" RNA in respiratory tract samples, is the most widely used diagnostic method. The detection of the virus RNA by RT-PCR provides the definitive diagnosis of COVID-19 disease, but a negative test result does not exclude the possibility of infection. In clinically suspicious cases, repeated samples should be taken within 24-48 hours and lower respiratory tract samples should be preferred for diagnosis in pa-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drmcemsirin@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 03.04.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 10.04.2021

ORCID IDs of the authors: M.C.Ş. 0000-0002-7349-3438; E.S.Ç. 0000-0001-5231-3824; B.C.A. 0000-0003-0980-2205

tients with severe pulmonary signs. The use of low-cost and easy-to-apply rapid antigen tests is limited to the acute phase of the disease when viral load is high. Due to sensitivity and specificity problems, the antigen test results should be confirmed by RT-PCR tests. Antibody tests indicate the exposure to the virus. Antibody tests should not be used alone in the diagnosis of the disease in acute phase, because the antibody response of the patients against the virus is variable and late. Antibody tests, which are performed

on the blood samples taken 2-3 weeks after the onset of symptoms, can be used as additional tests to aid molecular diagnosis. In this review, the features, clinical advantages and limitations of the methods used in the microbiological diagnosis of SARS-CoV-2 infection are discussed in line with the obtained data to date.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, polymerase chain reaction, antigen test, antibody test

## Giriş

Yirmi birinci yüzyılın üçüncü büyük koronavirüs salgını, 2019 yılı sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni olgularının bildirilmesi ile başlamış ve hızla tüm dünyaya yayılmıştır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hastalığı Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) olarak tanımlamıştır. Tüm genom sekans analizleri sonucunda hastalığa yol açan etkenin Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS) ile ilişkili koronavirüs türleriyle yakın benzerlik gösterdiği belirlenmiş ve Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses; ICTV) tarafından etken virüs SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır (2). Dünya Sağlık Örgütü, hızla yayılım gösteren bu viral hastalık için Türkiye'de de ilk vakanın görüldüğü tarih olan 11 Mart 2020'de pandemi ilan etmiştir (3). Devam eden süreçte tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de vaka sayılarında ciddi artışlar görülmüş ve COVID-19 pandemisi insanlık tarihinin en büyük küresel sorunlarından biri haline gelmiştir. Bu derlemede, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun mikrobiyolojik tanısında kullanılan laboratuvar testleri hakkında bugüne kadar elde edilen bilgilerin aktarılması ve tartışılması amaçlanmıştır.

### Virüsün Yapısı ve Genel Özellikleri

Koronavirüsler, Nidovirales takımı Coronaviridae ailesi içerisinde yer alan, helikal simetrik, segmentsiz, pozitif polariteli, tek zincirli RNA genomları olan zarflı virüslerdir. Filogenetik ilişkileri ve sekans analizlerine göre koronavirüsler; alfakoronavirüs, betakoronavirüs, gamakoronavirüs ve deltakoronavirüs olmak üzere dört cinse ayrılmaktadır (4). Günümüze kadar memelileri ve kanatlıları enfekte edebilen 40'a yakın koronavirüs türü saptanmış olup bunlar arasında en son keşfedilen SARS-CoV-2 dahil yedi türün insanlarda hastalığa yol açtığı belirlenmiştir (2). İnsanlarda genellikle soğuk algınlığı şeklinde hafif seyirli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan human coronavirus (HCoV) 229E ve HCoV-NL63, alfakoronavirüs cinsi

altında yer alırken; yine solunum yolu enfeksiyonu etkenleri olarak bilinen HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1, 2003 yılında tanımlanan ve SARS salgınına yol açan SARS-CoV ve 2012 yılında tanımlanan ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome; MERS)'ndan sorumlu olan MERS-CoV betakoronavirüs cinsinde yer almaktadır. Yeni tanımlanmış olan SARS-CoV-2 ise Coronaviridae ailesinin tipik özelliklerine sahiptir ve betakoronavirüs cinsi içerisinde sınıflandırılmıştır (4-7).

SARS-CoV-2'nin konak hücrelerindeki replikasyonu, spike (S) proteini aracılığıyla, başta akciğer olmak üzere kalp, böbrek ve ince bağırsak gibi birçok doku ve organda bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (angiotensin-converting enzyme-2; ACE-2) reseptörüne bağlanmasıyla başlar (5,8). RNA virüslerinin çoğunda olduğu gibi, tüm replikasyon döngüsü enfekte edilen hücrelerin sitoplazmasında gerçekleşir. Yaklaşık 30 kilobaz boyutunda olan koronavirüs genomu, bilinen en uzun RNA genomu olma özelliğini taşır, pozitif polariteli olması ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) geni sayesinde konak genomuna entegre olmadan kendi viral genomunu doğrudan kalıp olarak kullanarak replike olma yeteneğine sahiptir (4,7). RNA virüslerinin replikasyonunda mutasyon oranı DNA virüslerine kıyasla daha yüksektir. Viral genomun kopyalanması sırasındaki hatalardan dolayı replikasyon sırasında birçok mutasyon meydana gelebilir ve kopyalanan baz miktarı arttıkça hata yapma olasılığı da artar. Oluşan mutasyonlara bağlı olarak antijenik yapıda ve patojenitede değişiklikler meydana gelebilir. Koronavirüslerin nispeten büyük olan genomlarında mutasyonların birikmesi ve oluşan rekombinasyonlar sonucu, farklı hücre tiplerini ve doğada yeni türleri enfekte etme yeteneği kazanan yeni virüs suşları ortaya çıkabilmektedir (4,9,10).

Replikasyon aşamasında, viral genomun yaklaşık üçte ikisini oluşturan 5' yönündeki açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame; ORF1a ve ORF1b) on altı adet yapısal olmayan proteini (non-structural protein; NSP) kodlarken, genomun geri kalan üçte birlik

kısmını oluşturan 3' yönündeki diğer ORF bölgelerinden ise en az dört adet yapısal protein ile birlikte aksesuar proteinler kodlanır (4,6). Viral transkripsiyon, protein sentezi ve posttranslasyonel modifikasyon aşamalarında rol oynayan helikaz, ekzoribonükleaz, replikaz, RdRp gibi enzimler yapısal olmayan proteinlerdendir (11). Dört ana yapısal proteinden S proteini, viral zarfın üzerinde taç (corona) benzeri çıkıntılar şeklinde olup ACE-2 reseptörlerine bağlanarak virüsün konak hücreye tutunmasını sağlar (8). Diğer yapısal proteinler olan membran (M), zarf (envelope; E) ve nükleokapsid (N) proteinleri ise viriyonun (tam virüs partikülü) birleşmesi (assembly), salınması ve konak hücre içi savunma sistemlerine karşı virüs bütünlüğünün devam ettirilmesinde rol oynarlar (4,6). Günümüzde aşı, tanıya yönelik test ve antiviral ilaç geliştirme çalışmalarının çoğu bu hedeflere odaklanmaktadır.

### Tanı

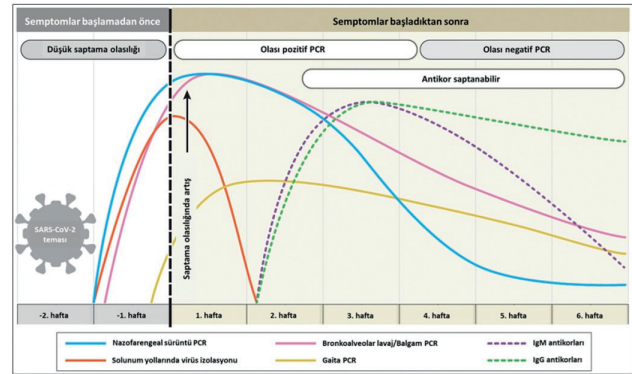
SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hızlı ve doğru bir şekilde laboratuvar tanısının konulması, enfekte bireylerin erken tespiti, tedavisi ve izolasyonu, virüs yayılımının sınırlandırılması, etkin süreyans ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilmesi açısından son derece önemlidir. Bununla birlikte, hastalığa karşı gelişen immün yanıtta bireysel farklılıklar görülmesi, farklı yaş gruplarında ve farklı komorbiditeleri olan bireylerde hastalığın farklı seyir göstermesi, örneğin alınma zamanı, virüs atılımı ve miktarında dalgalanmaların gözlenmesi, mutant suşların ortaya çıkması ve bunun tanı yöntemleri üzerine etkisi gibi birçok değişkenin bulunması, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanının konulmasını güçleştirmektedir.

Genellikle viral enfeksiyonların tanısında, virüs kültürü, serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Tanıda altın standart olarak kabul edilen virüs kültürü ve izolasyonu, biyogüvenlik riski nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonunun rutin mikrobiyolojik tanısında önerilmemektedir (12). Kültür işlemleri virüsün özelliklerinin anlaşılması, antiviral ajan ve aşı geliştirme çalışmaları amacıyla ancak uzman bir ekip tarafından biyogüvenlik seviyesi-3 (BSL-3) şartlarını sağlayan iyi donanımlı laboratuvarlarda yapılabilmektedir. COVID-19 hastalığının kesin tanısı, uygun klinik örneklerde gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction; RT-PCR) yöntemi kullanılarak viral RNA varlığının gösterilmesiyle konulmaktadır (3,12-14). Viral antijen varlığını araştıran testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin nükleik asit amplifikasyon testlerine göre düşük olması nedeniyle rutin tanıda kullanılması önerilmemektedir. Kan örneklerinde IgM, IgA ve/veya IgG tipi spesifik antikorların serolojik yön-

temlerle araştırılması, PCR negatif şüpheli vakalarda tanının desteklenmesinde ve seroepidemiolojik araştırmalarda yarar sağlayabilmektedir (3,12,15).

### Klinik Örneklerin Alınması ve Taşınması

Doğru tanı için en önemli husus, preanalitik aşamada, klinik örneğin doğru zamanda, doğru anatomik bölgeden uygun teknik ve ekipmanlarla doğru şekilde alınarak uygun şartlarda laboratuvara iletilmesidir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun RT-PCR veya viral antijen testleri ile tanısı için hastalardan öncelikle alınması gereken örnekler solunum yolu örnekleridir. Virüs en yoğun olarak solunum yolu örneklerinde bulunmakla birlikte enfeksiyonun farklı evrelerinde alınan örneklerde viral yükte farklılıklar görülebilmektedir (16,17). Örnek alımı için en uygun zaman, semptomların başlamasından sonraki ilk 5-7 gündür. Yedinci günden sonra üst solunum yollarından alınan örneklerde sonucun pozitif çıkma olasılığı düşmekte ve testin duyarlılığı azalmaktadır. Hastalığın inkübasyon süresi ortalama 5.2 gün olmakla birlikte bireyler arasında farklılıklar (1-14 gün) olduğu, solunum yollarında virüs atılımının klinik belirtilerin ortaya çıkmasından 1-2 gün öncesinde başladığı ve ağır olgularda veya immünsüprese bireylerde 14-28 gün boyunca sürebildiği bildirilmektedir (Şekil 1) (17-21). Yapılan bir çalışmada, semptomların başlamasından sonraki ilk 7 gün içinde alınan solunum yolu örneklerinde viral RNA pozitifliği %66.7 olarak saptanırken, pozitiflik oranının 8-14. günlerde %54'e ve 15-39. günlerde ise %45.5'e kadar düştüğü gözlenmiştir (22).



### Şekil 1

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun seyri sırasında RT-PCR ile viral RNA saptanma olasılığı ve antikor düzeylerindeki tahmini değişim (18 nolu kaynaktan alınarak düzenlenmiştir)

Dünya Sağlık Örgütü, ayaktan hastalarda nazofarengeal ve orofaringeal sürüntü/yıkama örneklerinin birlikte alınmasını önermektedir (12). İdeal olan öncelikle orofaringeal sürüntü örneği alınması, sonrasında aynı



eküvyon kullanılarak nazofaringeal sürüntü örneğinin alınmasıdır. Sürüntü örnekleri için gövdesi kolayca esneyebilen özellikte, dacron veya polyester uçlu özel eküvyonlar kullanılmalıdır. PCR üzerine inhibitör etki göstermesinden dolayı tahta saplı, kalsiyum alginat veya pamuk uçlu eküvyonların kullanılması önerilmektedir. Örnekler alındıktan sonra viral taşıma besiyerine konulmalıdır (3,12,23).

Ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan vakalarda endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj veya hasta çıkarabiliyorsa balgam örnekleri tanı için kullanılabilir. Alt solunum yolu örnekleri alınırken yüksek aerosolizasyon riskinden dolayı işlem sırasında enfeksiyon önleme ve kontrol prosedürlerine kesinlikle uyulmalıdır. Yapılan çalışmalar, alt solunum yolu örneklerinde viral yükün ve virüs izolasyon oranının üst solunum yolu örneklerine kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (17,22,23). Wang ve ark. tarafından yapılan araştırmada, RT-PCR pozitifliği bronkoalveolar lavaj sıvısında %93, balgamda %72, burun sürüntüsünde %63, fibrobronkoskop fırça biyopsisinde %46 ve boğaz sürüntüsünde %32 olarak bildirilmiştir (24).

Viral RNA varlığı, solunum yolu örnekleri dışında gaita, kan, tükürük ve idrar örneklerinde de araştırılabilir ancak bu örnekler için RT-PCR testlerinin güvenilirliğinin solunum yolu örneklerine göre oldukça düşük olduğu bildirilmektedir (21,24-26). Gaita örneklerinde virüs RNA'sının klinik belirtiler düzeldikten sonra uzun süreler tespit edildiğini belirten yayınlar bulunmaktadır (Şekil 1) (18,26,27). Bununla birlikte, gaita, kan, tükürük ve idrar örneklerinde yapılan virüs izolasyonunun tanısal değerinin belirlenmesi ve viral yük kinetiklerinin anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Antikor testleri için de klinik örneklerin alındığı zaman önemlidir. İmmün yanıtın ve antikor oluşumunun doğası gereği semptomlar başladıktan en az bir hafta sonra alınan kan örneklerinin uygun serolojik yöntemlerle çalışılması gereklidir. Virüse özgü antikorların oluşması için belli bir süre gerektiğinden dolayı antikor testlerinin daha erken dönemde yapılması önerilmektedir. Semptomlar başladıktan 2-3 hafta sonra alınan örneklerde antikor varlığının araştırılmasının daha güvenilir sonuçlar verdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (22,28-30).

Klinik örneklerin doğru şekilde alınmaması ve uygun koşullarda laboratuvara ulaştırılmaması yanlış negatif test sonuçlarına yol açabilmektedir. Alınan solunum yolu örnekleri 2-8°C'de saklanmalı ve laboratuvara mümkün olan en kısa sürede üçlü paketlenme sistemi

ile (hastane içi nakillerde iki kaplı taşıma sistemi kullanılabilir) soğuk zincir kurallarına uyularak ulaştırılmalıdır. Örneklerin naklinde beş günden fazla gecikme olması bekleniyorsa, örnekler -70°C'de dondurulmalı ve kuru buz üzerinde nakledilmelidir. Tekrarlayan dondurma ve çözme işlemlerinden kaçınılmalıdır. Numunelerin alınması ve taşınması sırasında, enfeksiyondan korunma ve kontrol prosedürlerine uyulmalı ve mutlaka kişisel koruyucu ekipmanlar (tıbbi maske, eldiven, önlük, gözlük veya siperlik) kullanılmalıdır. Örnek transferinde pnömatik tüp taşıma sistemleri, içerisindeki yüksek basınçtan dolayı numune kapaklarının açılması, sıvı materyallerin sızması ve kontaminasyon riskini artırması nedeniyle kullanılmamalıdır (3,12,31).

### Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri

Pandeminin başlangıcından itibaren şüpheli COVID-19 vakalarında tanının doğrulanması amacıyla, rutin klinik pratikte en sıklıkla bir nükleik asit amplifikasyon yöntemi olan RT-PCR testi kullanılmıştır. Bununla beraber, kesin tanı almış hastaların karantinadan çıkarılması kararının verilmesinde, yakın temaslı olan asemptomatik bireylerin taranmasında ve solunum sistemi hastalığı bulguları olan vakaların ayırıcı tanısında da bu yöntem tercih edilmektedir. COVID-19 olası vaka tanımına uyan hastalarda, diğer solunum yolu patojenleri tespit edilse dahi koenfeksiyonların oluşabileceği göz önünde bulundurularak hastadan alınan örnekler mutlaka RT-PCR testi ile SARS-CoV-2 RNA varlığı açısından da analiz edilmelidir (3,12).

Pandemi sürecinde dünyanın farklı ülkelerinde çeşitli araştırma merkezleri ve şirketler tarafından SARS-CoV-2 RNA'sının tespitine yönelik birçok ticari RT-PCR kiti geliştirilmiştir. Üretilen kitler, test protokolleri ve değerlendirme sonuçları DSÖ, Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve Food and Drug Administration (FDA) internet sayfalarında yayımlanmaktadır. Ülkemizde SARS-CoV-2 RT-PCR kitleri, Sağlık Bakanlığı'nın katkılarıyla üretim ve ürün geliştirme açısından gerekli koşulları sağlayabilen ulusal firmalardan sağlanmakta ve yetkilendirilmiş laboratuvarlarda COVID-19 mikrobiyolojik tanı testi olarak uygulanmaktadır. Bugüne kadar farklı versiyonları geliştirilmiş olan bu yerli üretim tanı kitleri ile ilgili çalışmalar, DSÖ'nün rehberlerinde belirttiği ve Sağlık Bakanlığı'nın onayladığı şekilde gerçekleştirilmektedir. Ulusal firmalar tarafından üretilen RT-PCR kitleri, salgın sürecinde ortaya çıkan yeni mutant suşların (İngiltere, Güney Afrika, Brezilya kökenli mutasyonlar vb.) da tanımlanmasına yönelik olarak sürekli güncellenmektedir.

COVID-19'un erken tanısı için geliştirilen çeşitli RT-PCR kitlerinin tespit ettikleri gen bölgeleri farklılıklar gösterebilmektedir. Bir veya daha fazla gen bölgesini araştırmak üzere planlanan çeşitli kit tasarımlarında genellikle RdRp, ORF1a/b, S, N ve E genleri hedeflenmektedir. Bununla birlikte, diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyondan ve olası SARS-CoV-2 genetik kaymalarından kaynaklanabilecek saptama sorunlarını engellemek için RT-PCR test protokollerinde virus genomunda yer alan en az iki farklı bölgenin hedeflenmesi önerilmektedir (32). Seçilen viral genom segmentlerinin yanısıra, bu hedeflere yönelik özgün primer ve prob seçimi, döngü sayısının ve doğru bağlanma sıcaklıklarının belirlenmesi de tanısal performans açısından önemlidir.

SARS-CoV-2 RNA'sını saptamaya yönelik mevcut ticari PCR kitlerinde, tek basamakta ters transkripsiyon ve gerçek zamanlı PCR uygulanmaktadır. Gerçek zamanlı PCR yönteminin en önemli avantajı, aynı cihaz içerisinde hedef nükleik asit amplifikasyon işlemi ile analiz işleminin eş zamanlı olarak yapılması ve amplifikasyon ürününün kontaminasyonuna bağlı yanlış pozitif sonuçları en aza indirmek için kapalı bir sistem kullanılmasıdır (32). RT-PCR testlerinde analiz süresi, kullanılan ticari kit ve ekstraksiyon yöntemine göre değişmekle birlikte genellikle 2-4 saattir. Deneyimli personel, özel ekipman ve en az biyogüvenlik seviyesi-2 (BSL-2) şartlarına sahip donanımlı laboratuvar gerektirir. Laboratuvarda testi çalışacak personelin uygun kişisel koruyucu ekipmanları kullanması ve bu konuda eğitim almış olması gereklidir.

Uygulamada öncelikle viral RNA klinik örnekten ekstrakte edilmeli ve saflaştırılmalıdır. Viral RNA izolasyonu, konvansiyonel manuel yöntemlerle veya ticari olarak satılan kitlerle iki farklı şekilde gerçekleştirilebilmektedir. PCR öncesinde uygulanması gereken nükleik asit izolasyon işleminin etkinliği, testin duyarlılığını önemli ölçüde etkilemektedir. İzolasyon işlemi manuel olarak konvansiyonel yöntemlerle yapıldığında sonuç verme süresi uzayabilmektedir. Numunenin doğrudan parçalayıcı solüsyon içine alınması, ilave ekstraksiyon ve izolasyon basamağını ortadan kaldırarak daha hızlı sonuç alınmasını ve biyogüvenliği sağlayabilir (19).

Tek PCR tüpü içerisinde önce ters transkriptaz (RdRp enzimi) ile saflaştırılmış viral RNA'dan komplementer DNA (cDNA) sentezi ve sonraki reaksiyonda PCR ile spesifik primerler kullanılarak cDNA'daki ilgili gen bölgesinin amplifikasyonu üç adımda (denatürasyon, bağlanma ve uzama) gerçekleştirilir (33). Aynı anda farklı floresan boyalarla (FAM, HEX, ROX, Cy5 vb.) işaretli özgün problemler spesifik gen bölgelerine bağla-

nırlar ve amplifikasyon ile eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyaller spesifik kanallar aracılığıyla PCR cihazı tarafından algılanır. Oluşan amplifikasyon ürünü miktarı ile floresan yoğunluğu arasında doğru bir orantı vardır. RT-PCR işlemi tamamlandıktan sonra, hasta örneklerinin ve kontrollerin floresan ışımaya ile doğru orantılı olan amplifikasyon eğrileri değerlendirilir. İnsan ribonükleaz P (RNase P) genini hedefleyen internal kontrol kanalında ışımaya saptanmaması, örneğin iyi alınmadığını gösterir ve yeni bir örnekle test tekrar edilmelidir (21). Test sonuçları yorumlanırken amplifikasyon eğrileri nonspesifik ışımalar yönünden incelenmeli ve sigmoidal bir eğri olup olmadığı değerlendirilmelidir. Testin pozitif olarak yorumlanması için sigmoidal bir amplifikasyon eğrisinin oluşması ve hedef gene özgü eşik döngü (sinyalin saptanmaya başladığı döngü sayısı; cycle threshold; Ct) değerinin, belirlenen cut-off Ct değerinden küçük (veya eşit) olması gerekir. Viral yük ile Ct değerleri ters orantılı olup düşük Ct değerleri yüksek düzeyde viral yük olduğunu gösterir (18). Optimum tanısal performans açısından nükleik asit izolasyonundan başlamak üzere tüm analitik süreç boyunca iç kalite kontrol basamaklarının doğru uygulanması gerekmektedir.

Üst ve alt solunum yolu örneklerinde virüs RNA'sını saptamaya yönelik geliştirilen RT-PCR kitlerinin yüksek analitik duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmekle birlikte, özellikle viral yükün düşük olduğu klinik örneklerde hem kitler hem de laboratuvarlar arası duyarlılık ve özgüllük farkları görülebilmektedir. Bununla birlikte, klinik örneklerin uygunsuz veya yetersiz miktarda alınmış olması, örneğin enfeksiyonun çok erken veya çok geç döneminde alınmış olması, örneğin uygun koşullarda ve uygun sürede laboratuvara gönderilmemiş olması, örnekte PCR inhibitörlerinin varlığı, test sonuçlarının yanlış yorumlanması gibi preanalitik ve analitik süreçte yapılan hatalar yalancı negatif sonuçların elde edilmesine yol açmaktadır. Kullanılan kitin analitik performansının yetersizliği, hedef gen bölgesinde ortaya çıkan mutasyonlar, testten önce antiviral ilaç kullanımı da test sonuçlarını etkilemektedir. Bu nedenle, semptomları olan ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu şüphesi yüksek olan vakalarda bir veya daha fazla sayıda negatif RT-PCR sonucu tanıyı dışlamamalıdır. Bu tür vakalarda sadece üst solunum yolu numuneleri alındıysa, 24-48 saat sonra mümkünse alt solunum yolundan da ek numuneler alınarak test tekrarlanmalıdır (3,12,33,34) .

Yalancı pozitif sonuçlar ise örneğin alınması sırasında veya çok sayıda örneğin işlenmesi sırasında meydana gelebilecek çapraz kontaminasyonlar, spesifik olmayan PCR bağlanmaları ve testin özgüllük sorunu nedeniyle ortaya çıkabilir (35,36). PCR pozitifliği,

sadece viral RNA'nın varlığını gösterir ve her zaman canlı (replike olan) virüsün varlığını göstermez (18). Laboratuvar sonuçlarının klinik tabloyu desteklemesi durumunda yeni örneklerle test tekrar edilmelidir. Tüm bu olası kısıtlılıklara rağmen RT-PCR testi pandemi sürecinde COVID-19 hastalığının kesin tanısı için en doğru ve en duyarlı mikrobiyolojik tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir.

RT-PCR dışında, çeşitli firmalar tarafından COVID-19 tanısına yönelik ters transkripsiyon döngü aracılı izothermal amplifikasyon (reverse transcription-loop mediated isothermal amplification; RT-LAMP) yöntemi, düzenli aralıklarla bölünmüş kısa palindromik tekrar kümeleri (Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats; CRISPR) sistemi gibi daha kısa sürede sonuç veren, uygulanması nispeten kolay, yüksek analitik duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilen moleküler yöntemler geliştirilmiştir (33,37,38). Henüz yaygın kullanım olanağı bulunamamış olan ancak ümit vadeden bu testlerin optimize edilmesi ve performanslarının artırılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Sekans Analizi

Sekans analizi, virüs kaynağının belirlenmesi, bulaşma dinamiklerinin anlaşılması, virüs genomundaki değişikliklerin tanımlanması ve mutasyonların monitörizasyonu açısından oldukça önemlidir. Özellikle RT-PCR testlerinin performansını etkileyebilecek primer ve prob bağlanma bölgelerinde ortaya çıkabilecek mutasyonların saptanması açısından elde edilen örneklerden periyodik sekans analizi yapılması önerilmektedir. Ayrıca RT-PCR sonucu şüpheli pozitif olan bir hastada COVID-19 tanısının doğrulanması için sekans analizinin yapılması önerilmektedir. Ancak sekans analizi COVID-19 rutin tanısı için kullanılacak pratik bir yöntem değildir. Yüksek maliyetli olması, deneyimli personel ve yoğun iş yükü gerektirmesinden dolayı iyi donanımlı referans laboratuvarlarında uygulanabilen bir yöntemdir. Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınını daha iyi anlamak, yönetmek ve önlemler geliştirmek için laboratuvarların elde ettikleri sekans verilerini GenBank, GISAID, EMBL-EBI gibi ilgili platformlarda paylaşmalarını önermektedir (3,12,32,33,35).

### Antijen Testleri

Antijen testleri, solunum yolu örneklerinde doğrudan SARS-CoV-2'ye özgü viral protein varlığının immüno-kromatografik yöntemle saptanması esasına dayanır (39). Hızlı antijen veya kart testleri olarak da isimlendirilen bu testlerde genellikle virüsün N proteinine karşı monoklonal antikorlar kullanılmaktadır (40,41). Test sürecinde viral antijenin işaretli (lateks, kolloidal

partiküller veya florofor nanopartiküller ile işaretlenmiş) özgül monoklonal antikor ile birleştikten sonra nitrosellüloz membrandan oluşan katı faz boyunca akarak hareket etmesinden dolayı, bu teknik lateral akım yöntemleri (lateral flow immunoassay) olarak da anılmaktadır. Sonuçlar gözle görünür koyu renkli bantların oluşması ile değerlendirilir. Testin geçerliliği için kontrol bandının da görülmesi gereklidir.

Düşük maliyetli, kolayca uygulanabilen ve kısa sürede (15-20 dk) sonuç alınabilen bu testler ile ilgili en önemli sorun yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe ulaşamamalarıdır (39). Bugüne kadar farklı üreticiler tarafından birçok ticari kit geliştirilmiş ve bir kısmı FDA onaylı olmasına rağmen, henüz global ölçekte tanısız algoritmalara girebilecek düzeyde ve performansta bir test bulunmamaktadır. Ülkemizde de antijen testleri COVID-19 vaka yönetim algoritmasında yer almamaktadır.

Antijen saptayan testler, PCR testine ulaşılamayan durumlarda, PCR test kapasitesinin yetersiz olduğu veya zorlanıldığı durumlarda ya da hızlı bir ön değerlendirme gerektiren durumlarda kullanılabilir. Klinik örneğin alındığı hastalık evresi, viral yük, örnek kalitesi gibi çeşitli faktörler testin performansını etkilemektedir (32). Bu testler ancak yüksek viral yüke sahip enfekte kişileri saptayabilmektedir. Bu nedenle semptomların başlamasından önceki 1-2 gün ve akut dönemde enfeksiyonun ilk yedi günü içerisinde kullanılması uygundur (39,40). Viral yükün düşük olması veya örnek kalitesinin yetersizliğine bağlı olarak yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir. Negatif sonuç alınan durumlarda klinik şüphe varlığında (özellikle yüksek prevalanslı topluluklarda) mutlaka RT-PCR testinin yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte, diğer koronavirüsler ile çapraz reaksiyona bağlı yalancı pozitiflikler de görülebilir. Pozitif sonuçlar 24 saat içinde RT-PCR ile doğrulanmalıdır. Bu süre içinde hasta enfekte olarak kabul edilmeli ve izole edilmelidir (42). Antijen testleri için solunum yolu örneklerinin (nazal/nazofaringeal sürüntü) alınması gereklidir. Örnek alma ve test işlemleri, bu konuda eğitimli ve deneyimli sağlık personeli tarafından kişisel koruyucu ekipman ve diğer biyogüvenlik kurallarına uyularak gerçekleştirilmelidir.

### Antikor Testleri

Virüse özgü antikorların saptanması, etkenle karşılaşmış olduğunu gösterir. Serolojik yöntemler ile serum veya plazma örneklerinde SARS-CoV-2'ye karşı gelişmiş olan IgM, IgA, IgG tipi spesifik antikorların veya total antikorların varlığı araştırılabilir. Enfeksiyona karşı antikor yanıtının oluşması, konakçı immünitesi ile doğrudan ilintili olup hastanın

yaşı, hastalığın şiddeti, immünsüpresif ilaç kullanımı, eşlik eden hastalıklar gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Hastaların çoğunda ilk antikor yanıtının belirtilerin başlamasından 7-11 gün sonra geliştiği gösterilmekle birlikte bu süre değişebilmektedir (35). Genellikle 2-3. haftadan sonra birçok olguda antikorların pozitifleştiği belirtilmektedir (Şekil 1). IgM tipi antikorların önce oluştuğu ve sıklıkla yedinci haftaya doğru kaybolduğu, IgG tipi antikorların ise IgM ile eş zamanlı veya IgM'yi takiben oluşmaya başladığı ve daha uzun süreler serumda saptanabildiği gösterilmiştir. IgA, çoğunlukla IgM ile birlikte yükselmeye başlamakta ancak IgM'den daha uzun süre serumda tespit edilebilmektedir (43). Antikor yanıtındaki bu doğal gecikmenin bir sonucu olarak rutin klinik pratikte akut enfeksiyon tanısında antikor testlerinin kullanımı önerilmemektedir (12,15). Antikor testlerinde akut evrede negatif sonuç elde edilmesi SARS-CoV-2 enfeksiyonunu dışlamaz. Akut enfeksiyon şüphesi durumunda hastalığın ilk haftasında sadece PCR testlerinin veya belli koşullar altında antijen testlerinin kullanılması daha doğru bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, özellikle IgM testlerinde diğer koronavirüslerle olan çapraz reaksiyonlara, hastada romatoid faktör veya otoantikorların varlığına bağlı olarak yalancı pozitif sonuçlar görülebilmektedir. Ayrıca hastalığı geçirip iyileşen hastalarda veya aşılama durumunda gelişen immünitenin (IgG yanıtı) süresi ve sonraki enfeksiyonlara karşı koruyuculuğu da henüz tam olarak bilinmemektedir (29,30,43).

Antikor testleri geliştirilirken kullanılan antijenin özellikleri önemlidir ve testlerin analitik duyarlılığı ile özgüllüğü seçilen hedef antijenden büyük ölçüde etkilenir. Koronavirüslerin benzer genetik yapısı nedeniyle çapraz reaksiyon meydana gelmesi olasıdır. Bu yüzden standardizasyon ve güvenilirliğin sağlanması için daha immünojenik ve daha spesifik antijenler (saflaştırılmış rekombinant antijenler) tercih edilmelidir (21). Antikor testlerinde sıklıkla hedef olarak seçilen proteinler, virüse özgü yapısal proteinlerden olan S ve N proteinleridir. S proteini, S1 ve S2 olmak üzere fonksiyonel olarak iki alt bölüme ayrılır. S2 alt bölgesi membran füzyonunu gerçekleştirirken, S1 alt bölgesi ACE-2 reseptör bağlanma bölgesini (receptor binding domain; RBD) içerir ve kuvvetli bir immünojendir. Bu bölge aynı zamanda virüs nötralizasyonu için de hedef bölgedir. S proteinlerine karşı oluşan antikorların daha özgül, N proteinlerine karşı oluşan antikorların ise daha duyarlı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (14,18,44,45). N proteinin, diğer koronavirüs türleri ile homolojisinin yüksek olması nedeniyle, S proteinine göre daha fazla çapraz reaksiyona neden olabileceği belirtilmektedir.

Pandemi sürecinde SARS-CoV-2'ye spesifik antikorların tespiti için farklı firmalar tarafından Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), kemilüminesans immünoassay (CLIA) ve immünokromatografik yöntemleri içeren çok sayıda ticari kit geliştirilmiştir. Antikor testlerinin moleküler yöntemlere göre kullanım kolaylığı, daha kısa sürede sonuç alınabilme, kolay ulaşılabilirlik ve yaygın kullanılabilme gibi birtakım avantajları bulunmaktadır. Ancak özellikle hastalığın erken evresinde doğruluk, duyarlılık ve özgüllükleri moleküler yöntemlere göre daha düşüktür. Hızla piyasaya sürülen bu antikor saptayan ticari kitlerin tanılabilir performansını değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır (14,29,45-49). Bu çalışmaların çoğunda IgG tipi antikorları saptayan testlerin IgM ve IgA testlerine göre daha güvenilir olduğu, kantitatif analiz yapan yöntemlerin kalitatif yöntemlere (immünokromatografik testler) tercih edilmesinin daha uygun olacağı raporlanmıştır. Özellikle standardize edilmiş prosedürler ve otoanalizörler ile çalışılan serolojik yöntemlerin kullanılması, daha doğru sonuçların alınması açısından önemlidir. Hızlı antikor veya kart testleri olarak da adlandırılan immünokromatografik yöntemlerin, ELISA ve CLIA yöntemlerine göre doğruluk, duyarlılık ve özgüllüklerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir. Test formatı ve tasarımındaki farklılıklar nedeni ile antikor testlerinin rutin kullanıma sunulmasından önce laboratuvarlar tarafından verifikasyon çalışmasının yapılması gerekir. Ayrıca sonuçlar değerlendirilirken toplumda seroprevalansın henüz düşük olmasına bağlı olarak yanlış pozitiflik riskinin olabileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Mevcut kısıtlılıklarına rağmen antikor testleri, hastalık belirtileri başladıktan sonra doğru zamanda yapılırsa, moleküler tetkikleri destekleyici testler olarak kullanılabilir. Yüksek klinik şüpheye rağmen RT-PCR sonuçları negatif çıkan vakalarda antikor testlerinin çalışılması tanıyı destekleyebilir. Bunun dışında antikor testleri, seroepidemiolojik çalışmalarda toplumdaki bağışıklık düzeylerinin belirlenmesinde, aşı geliştirme çalışmaları sırasında verilen immün yanıtın değerlendirilmesinde, immün plazma vericilerinde antikor düzeyinin belirlenmesinde ve çocuklarda COVID-19 sonrası gelişen multisistemik inflamatuvar sendromun destekleyici tanısında kullanılabilir (3,12,15). Ancak antikor testi sonuçları enfeksiyon riskinin değerlendirilmesi ya da izolasyon ve karantina ile ilgili kararların alınması süreçlerinde kullanılmamalıdır. Ayrıca, diğer kitlesel aşılamalarda olduğu gibi, antikor testlerinin aşılama sonrasında virüse karşı bağışıklığın değerlendirilmesinde veya aşılama sonrası bir kişide aşılama ihtiyacının değerlendirilmesi amacıyla kullanılması önerilmemektedir.

## Sonuç

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun rutin mikrobiyolojik tanısında altın standart solunum yolu örneklerinde RT-PCR testi ile viral nükleik asitin gösterilmesidir. Testin analitik performansının yanısıra preanalitik süreçte klinik örneklerin uygun zamanda ve doğru bir şekilde alınması, sonuçların güvenilirliği açısından oldukça önemlidir ve multidisipliner çalışmayı gerektirir. Anti-kor testleri, akut enfeksiyon tanısında özellikle erken evrede tek başına kullanılmamalıdır. RT-PCR testi negatif bulunan şüpheli COVID-19 vakalarında enfeksiyonun ilerleyen döneminde alınan kan örneklerinde anti-kor testlerinin çalışılması tanıyı destekleyebilir. Antijen testleri, viral yükün yüksek olduğu enfeksiyonun ilk yedi günü içerisinde kullanıldığı takdirde yarar sağlayabilirler. Ancak düşük duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmalarından dolayı antijen testleri ile elde edilen sonuçların RT-PCR testleriyle doğrulanması gerekmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun laboratuvar tanısında kullanılan testlerin kendine özgü avantajlarının yanında birtakım kısıtlılıklarının da olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Mikrobiyolojik tanıda kullanılacak yöntemlerin seçilmesi, uygulanması, kalitenin sağlanması ve sonuçların yorumlanması, hastalığın kesin tanısının konulması açısından son derecede önemlidir ve bu aşamada süreç kliniklerle işbirliği içinde Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanının kontrolünde yürütülmelidir.

## Kaynaklar

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [Internet]. 7 Aralık 2020 [Cited 30 March 2021] Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyojivetanipdf.pdf>.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450-2.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020;24:91-8.
- Ortiz-Prado E, Simbana-Rivera K, Gomez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;98:115094.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-92.
- Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell* 2020;181:223-7.
- Chen Y, Liu Q, Gou D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418-23.
- World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance. [Internet]. 11 September 2020 [Cited 30 March 2021] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334254>.
- Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Hayden MK, Englund JA, Lee MJ, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. *Clin Infect Dis* 2021;22:ciab048.
- Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamoth F, Jatton K, et al. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1178-82.
- Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, Lee MJ, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Clin Infect Dis* 2020 12;ciaa1343.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177-9.
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020;20:411-2.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249-51.
- Erensoy S. COVID-19 Pandemisinde SARS-CoV-2 ve Mikrobiyolojik Tanı Dinamikleri. *Mikrobiyol Bul* 2020;54:497-509.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-1207.
- Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol* 2020;30:e2106.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71:2027-34.
- Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:747-56.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020;323:1843-4.
- 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. *Lancet Infect Dis* 2020;20:565-74.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-9.
- Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:386-9.
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020;26:845-8.
- Chen M, Qin R, Jiang M, Yang Z, Wen W, Li J. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *Int J Infect Dis* 2021;104:415-22.
- Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X. Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respira-

- tory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;71:2255-8.
31. World Health Organization, Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected, Interim guidance [Internet]. 19 March 2020 [Cited 30 March 2021] Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331495>.
  32. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol* 2020;58:e00512-20.
  33. Jayamohan H, Lambert CJ, Sant HJ, Jafek A, Patel D, Feng H. SARS-CoV-2 pandemic: a review of molecular diagnostic tools including sample collection and commercial response with associated advantages and limitations. *Anal Bioanal Chem* 2021;413:49-71.
  34. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med* 2020;173:262-7.
  35. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George KS, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio* 2020;11:e00722-20.
  36. Surkova E, Nikolayevskyy V, Drobniewski F. False-positive COVID-19 results: hidden problems and costs. *Lancet Respir Med* 2020;8:1167-8.
  37. Huang WE, Lim B, Hsu CC, Xiong D, Wu W, Yu Y, et al. RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. *Microb Biotechnol* 2020;13:950-61.
  38. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nat Biotechnol* 2020;38:870-4.
  39. Peeling RW, Olliaro PL, Boeras DI, Fongwen N. Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: promises and challenges. *Lancet Infect Dis* 2021; (published online Feb 23).
  40. World Health Organization, SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: an implementation guide [Internet]. 21 December 2020 [Cited 30 March 2021] Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017740>.
  41. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *medRxiv* 2020; DOI: 10.1101/2020.03.07.20032524.
  42. COVID-19 Mikrobiyolojik Tanı Testlerinin Pandemi Akılcı Kullanımı [Internet]. Ocak 2021 [Cited 30 March 2021] Available from: <https://www.klimudkoronavirus.org/wp-content/uploads/2021/02/COVID-19-MİKROBİYOLOJİK-TANI-TESTLERİNİN-PANDEMİDE-AKILCI-KULLANIMI-Klinisyen-2.pdf>
  43. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-81.
  44. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1478-88.
  45. Zhong L, Chuan J, Gong B, Shuai P, Zhou Y, Zhang Y, et al. Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis. *Sci China Life Sci* 2020;63:777-80.
  46. Coste AT, Jaton K, Papadimitriou-Olivgeris M, Greub G, Croxatto A. Comparison of SARS-CoV-2 serological tests with different antigen targets. *J Clin Virol* 2021;134:104690.
  47. Kohmer N, Westhaus S, Rühl C, Ciesek S, Rabenau HF. Clinical performance of different SARS-CoV-2 IgG antibody tests. *J Med Virol* 2020;92:2243-7.
  48. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect* 2020;81:e28-e32.
  49. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020;92:1518-24.



# ÇOCUKLARDA COVID-19 VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

## PEDIATRIC COVID-19 AND GASTROINTESTINAL SYSTEM

Hakan SALMAN<sup>1</sup>, Mustafa AKÇAM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme BD.

**Cite this article as:** Salman H, Akçam M. Pediatric COVID-19 and Gastrointestinal System. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):147-151.

### Öz

COVID-19 hastalığı daha iyi tanındıkça ilk tarif edildiğinin aksine hastalık sırasında solunum sistemi dışındaki organ tutulumları ile daha fazla oranda seyrettiği anlaşılmıştır. Gastrointestinal sistem, solunum sistemi dışında en fazla tutulan sistemdir. Bu çalışmada bizim deneyimlerimizi de katarak PubMed veri tabanlı İngilizce yayımlanan makaleler taranarak COVID-19 ilişkili gastrointestinal hastalıklar hakkında bir derleme yapmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Akut apandisit; COVID-19; gastrointestinal; ishal; kusma.

### Abstract

As COVID-19 disease is better known, it has been understood that, contrary to the first description, it presents with organ involvement except the respiratory system during the disease. The gastrointestinal system is the most affected system except the respiratory system. In this study, we aimed to make a review about COVID-19 related gastrointestinal diseases by scanning PubMed-based articles published in English by adding our experience.

**Keywords:** Acute appendicitis, COVID-19, gastrointestinal, diarrhea, vomiting

### Giriş

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) asemptomatik veya hafif solunum semptomlarından şiddetli akciğer hasarı, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar değişen COVID-19 etiyolojik ajanı olarak kabul edilmiştir. Yaygın olarak solunum yolu hastalığı olarak bilinmesine rağmen, artık pediatrik çağda en fazla gastrointestinal (Gİ) sistemi etkilediği kabul edilmektedir (1).

Hastalık daha iyi öğrenildikçe çocuklarda COVID-19'a bağlı gelişen klinik durumlar içerisinde pulmoner bulgulardan ziyade başta Gİ semptomları olmak üzere ekstrapulmoner belirtiler ön planda olmaktadır (2).

Bu derlemede COVID-19'lu çocuklarda Gİ sistem semptom ve bozukluklarını mekanizmaları ile gözden geçirip, pediatrik gastroenteroloji için klinik sonuçlarını ve COVID-19 hastalığının kronik Gİ sistem hastalıkları üzerine olan etkisini tartışıp literatüre sunmak istedik.

### Gereç ve Yöntem

Bu derlemede kendi klinik deneyimlerimiz yanında günümüze kadar PubMed veri tabanlı yayımlanmış İngilizce makalelerden faydalanılmıştır.

### SARS-CoV-2 ve Gİ Kanalı

SARS-CoV-2 anjiyotensin converting enzim 2 (ACE 2) reseptörü aracılığı ile hücrelere girmektedir. ACE 2

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** salmanhakan983@yahoo.com.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 26.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 05.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** H.S. 0000-0002-4973-0122; M.A. 0000-0002-4973-0122



reseptörü akciğerde tip II alveolar hücrelerde, Gİ sistemde en çok ince bağırsak, nadiren kolon, rektum, üst özofagus, hepatosit, kolonjiositlerde, ayrıca kalp ve böbrekte de bulunmaktadır (3).

Gastrointestinal sistem SARS-CoV-2'nin aktif olarak enfekte edebileceği ve replike olabileceği bir sistemdir. Rektal sürüntüden ve gaitadan da SARS-CoV-2 RNA'sı izole edilebilmektedir (4). Gaita polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinde fekal nükleik asit, solunumsal örneklerin pozitifleşmesinden 2-5 gün sonra pozitifleşir. Hastalarda respiratuvar örneklerin negatifleşmesinden sonra da fekal testlerin pozitifliğinin 30 güne kadar devam ettiği gösterilmiştir. Sanitasyon kuralları ve el yıkama hastalığın kontrolünde önemlidir. Gastrointestinal sistemden yayılma riski, iyileşme süreçlerinde bu riskin devam etmesi; ortak tuvalet kullanılmaması gerekliliğini, endoskopi ünitesinde çalışan ekibin yüksek riskli olduğunu ve gerekli üst düzey önlemler alınması gerektiğini göstermiştir (5).

### **SARS-COV-2 Enfeksiyonunda Gİ Hastalıklarının Patogenezi**

Patogenezi bağırsak epitel hasarı, bağırsak-kan bariyerinin bozulması, mukozal inflamasyon, artmış geçirgenlik, bakteriyel translokasyon, disbiyozis, ACE-2 disfonksiyonu ve enterik sinir sistemi (ESS) enfeksiyonu suçlanmaktadır (6). ACE-2 ve tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS2) hem ince hem de kalın bağırsağın ESS'sinde tespit edilmiş olup, nörojenik bir iletim olasılığını düşündürmektedir. Enfekte ESS'nin, vagus veya splanknik sinirler yoluyla santal sinir sistemi viral nöroinvasiyonuna doğrudan giriş olarak hizmet edebileceği varsayılmıştır (7). Bizim de akut batın tablosuyla gelen 2 hastamızdan birinde nörolojik sistem tutulumuna ait Guillain-Barre Sendromu, birinde de "Reversible splenial lesion syndrome" saptanmıştır. İshal oluşumunda özellikle virüsün Gİ sisteme direkt sitopatik etkisi ön plandadır. Ayrıca tedavide kullanılan ajanların yan etkisi, antibiyotikler ile indüklenen disbiyozis diğer nedenler arasında yer almaktadır. Karaciğer hasarı mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hepatositlere virüsün direkt sitopatik etkisi, immün aracılı hasar, ilaç toksisitesi, sitokin fırtınası veya pnömoni ile ilişkili hipoksinin yol açabileceği düşünülmektedir (8). SARS-CoV-2'nin kolonjiositlerdeki ACE-2 reseptörlerine bağlanması da bozulmuş karaciğer fonksiyonunu açıklayabilir (9).

### **Çocuklardaki SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Sırasında Görülen Gİ Semptom ve Laboratuvar Bulgular**

Hastalık çok değişik Gİ bulgularla ortaya çıkabilir. Çocuklarda erişkinlere göre Gİ semptomlar daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda çocuklarda COVID-19'a bağlı Gİ semptom insidansının %3-84,1

arasında olduğu görülmüştür. Semptomlar içinde %23-56,8 iştahsızlık, %2-49,5 ishal, %3,6-66,7 kusma, %1-34,3 bulantı, %2,2-27,3 karın ağrısı ve %4-13,7 Gİ kanama gözlenmiştir. İshal ortalama 4,1±2,5 gün sürmekte, tanı öncesi ve sonrası görülebilmektedir. Kusma ve ishal çocuklarda en sık görülen Gİ sistem semptomlarıdır. Yukarıda bahsedilen veriler en azından pandemi süresince akut ishal ve/veya kusmanın ayırıcı tanısı arasına SARS-CoV-2 enfeksiyonunun dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir (6,8,10-12).

Çeşitli çalışmalarda hastalık seyri boyunca %14,8-53,1 oranında alanine aminotransferaz, aspartate amino transferaz ve gama-glutamil transferaz değerlerinde artış olabileceği, buna hafif düzeyli bilirubin artışının da eklenebileceği bildirilmiştir (8,12). Bizim de yaptığımız ve henüz yayımlanmamış bir çalışmada, takip ettiğimiz ve multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) tanısı koyduğumuz 17 olgunun 8'inde transaminaz seviyelerinde artış mevcuttu.

### **Çocuklardaki SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Sırasında Görülen Gİ Klinik Tablolar**

Nadir görülen Gİ sistem semptomları karakteristik olarak çocuklarda SARS-CoV-2 ile ilişkili MIS-C tablosuna bağlıdır. MIS-C kavramı postinfeksiyöz bir komplikasyondur. Gİ sistem enfeksiyonları ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile karışan, ateş ve çoklu organ disfonksiyonu ile karakterize sistemik hiperinflamasyonla seyreden bir sendromudur (13).

Bir derlemede 41 çocuktan 16'sına SARS-CoV-2 pnömonisi, 10'una akut apandisit, 10'una MIS-C ve 5'ine geleneksel olmayan semptomlar tanısı konmuştur. Apandisit ve MIS-C hastalarının, pnömoni hastalarından anlamlı derecede daha yüksek beyaz küre ve mutlak nötrofil değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. MIS-C hastalarında C-reaktif protein (CRP) değeri pnömoni hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. MIS-C olan on çocuktan üçü SARS-CoV-2 PCR-pozitif, 6'sı PCR-negatif ve SARS-CoV-2 antikoru pozitif; bir hasta da hem SARS-CoV-2 PCR hem de antikor pozitif saptanmıştır. On MIS-C hastasından beşi Kawasaki hastalığı kriterlerini karşılamış olup ateşle birlikte saptanan en belirgin semptomlar makulopapüler döküntü ve konjonktivittir. MIS-C hastalarından 8'inde miyokarditi düşündürülen ekokardiyografik anormallikler ve bu hastaların da 2'sinde anormal koronerler saptanmıştır. Radyolojik apandisit tanısı alan 10 çocuktan 5'inde apandiks perforasyonu olmuştur. Hastaların 8'ine apendektomi yapılmış ve diğer 2'si tıbbi olarak tedavi edilmiştir. Apandisit oluşum nedeni bilinmemekle birlikte, mezenterik lenfadenite veya apendokolit oluşumu gibi bir faktöre ikincil

olarak apendiks lümeninin tıkanmış olduğundan şüphelenilmektedir (14).

Bir derlemede MIS-C ile takip edilen 44 hastanın 15'ine (%34,1) karın görüntüleme işlemi yapılmıştır. Bu hastaların ikisinde mezenterik adenit, 6'sında safra çamuru veya taşsız kolesistit ve 6'sında asit tespit edilmiştir. Üç hastanın (%20) karın görüntüleme bulguları normaldir. Üç hastada eşlik eden klinik belirtiler enflamatuvar bağırsak hastalığı için tipik olmamasına rağmen ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme bağırsak duvar kalınlaşması saptanmıştır. Bu hastalardan bir tanesinde şiddetli sağ alt kadranda ağrısı, ateş ve döküntü, manyetik rezonans görüntüleme terminal ileumun duvar kalınlaşması, ödem ve geniş mezenterik yağ doku ödemi ile benzer şekilde rektosigmoid kolonda duvar kalınlaşması olduğu bulunmuştur. Diğer iki hastanın sağ alt kadranda bağırsak duvarında nonspesifik kalınlaşma yüksek CRP ve hafif düşük albümin değerleri mevcuttur (15).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun nadir belirtileri arasında akut fazda belirgin mukozal inflamasyonun görüldüğü, ateş ve karın ağrısı semptomları olan atipik apandisit taklit eden terminal ileit tablosudur (16). Bizim de dört olgumuzda akut apandisit düşündürülen bulgular mevcuttu, ikisi intravenöz immünglobulin ve metilprednisolon tedavisine yanıt verdi. İkisine medikal tedavi ile rahatlamayınca laparotomi yapıldı. Bu iki olguda akut apandisit destekler bulgular izlenmedi.

Nazofaringeal PCR ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu pozitif tespit edilen yaşları 11-17 arasındaki 4 çocuktan oluşan bir vaka serisinde tüm vakalar 1 ila 4 gün arasında karın ağrısı, kusma ve/veya bulantı öyküsü ile başvurmuştur. Olguların karın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri, intraoperatif dilate, sıvı dolu apandikse ait bulguları ve histoloji ile birlikte akut apandisit oldukları doğrulanmıştır (17).

Akut başlangıçlı yüksek ateş, kusma, karın ağrısı, ishal ve COVID-19'la temas öyküsü ile başvuran 6 yaşındaki erkek çocukta flegmonöz ileokolit vakası tanımlanmıştır. Negatif nazofaringeal PCR rağmen, pozitif COVID-19 immünglobulin G varlığı ile olgunun geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu olduğu doğrulanmıştır. Karın ve pelvis BT taramasında ileoçekal bileşke ve terminal ileum çevresinde, çekum ve çıkan kolonda kalınlaşma, sağ alt kadranda çok sayıda mezenterik genişlemiş lenf düğümleri ve apendiks kalınlaşması ile birlikte flegmonöz değişiklikler gözlenmiştir. Seftriakson, metronidazol, metilprednisolon ve immünglobulin ile 7 günlük tedaviden sonra BT tekrarında ileoçekal flegmonun tamamen kaybolduğu gösterilmiştir (18).

İntusepsiyonun çocukluk çağında COVID-19'un klinik spektrumunun bir parçası olduğu bildirilmiştir. İntusepsiyonlu 5 bebeğin SARS-CoV-2 için pozitif olduğu bulunmuştur. Tüm olgularda intusepsiyondan önce birkaç günlük kusma, jöle dışkılama ve huzursuzluk öyküsü mevcutmuş, sadece 1'inde korizal semptomlar ve bilateral konjunktivit gibi Gİ olmayan semptomlar mevcut olup hiçbirinde ateş, öksürük veya nefes darlığı görülmemiştir. Bir bebekte intusepsiyonun pnömatik olarak azaltılmasından 2 gün sonra solunum sıkıntısı ve abdominal distansiyon ile ilerleyici kötüleşme gelişmiştir. Toraks ve karın BT taraması ile hem akciğerde infiltrasyon, hem de peritonda asit ve ince bağırsak duvarında kalınlaşma görülmüştür (19). SARS-CoV-2'nin intusepsiyonun altında yatan bir neden olabileceği bu nedenle pandemi sırasında intusepsiyonun alta yatan bir nedeni olarak COVID-19'u dışlamak gerekir.

Pnömatosis intestinalis ve protein kaybettiren enteropati, nazofaringeal PCR ile pozitif test edilen 6 yaşındaki bir erkek çocukta COVID-19'un akut belirtisi olarak rapor edilmiştir. Şiddetli karın ağrısı ve sağ alt kadranda hassasiyeti için yapılan karın BT taramasında genişlemiş kolon ve çıkan kolonda pnömatosis saptanmıştır (20).

Bir ergende COVID-19 bağlı yaygın bir mezenterik lenfadenopati bildirilmiştir. Mezenterik adenopatinin COVID-19'a ikincil olduğunu kanıtlayan hiçbir doku örneği olmamasına rağmen, çocukta SARS-CoV-2 için PCR pozitifliği, uyumlu toraks BT bulguları, COVID-19 ile uyumlu hiperinflamatuvar yanıt ve mezenterik lenfadenopatinin diğer nedenleri dışlanarak tanı konulmuştur (21).

Diğer bir yayında dokuz yaşındaki kız hastanın iki gündür ateş ve bir gündür iştahsızlık ve yorgunluk ile birlikte kusma şikayetiyle yapılan değerlendirmesinde akut apandisit taklit eden MIS-C tanısı almıştır (22). Bu olgular kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, deri, göz, nörolojik ve Gİ sistem dahil olmak üzere birçok organda görülen, ateş ve inflamasyonla birlikte Kawasaki hastalığını düşündürülen MIS-C'nin de akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

### **SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Çocuk Gastroenteroloji Yönünden Etkisi**

Hekimler COVID-19 salgını sırasında, Gİ sistem semptomlarının artmış görülme sıklığı, fekal-oral geçiş olasılığı, endoskopi gibi prosedürlerin damlacık yayımı ile artmış riskleri ve pandemi sırasında artan psikososyal yüke bağlı fonksiyonel bozukluklarda artış gibi zorluklarla karşı karşıya kaldılar. Elektif veya rutin klinik bakımın kesintiye uğraması, klinik öncelik-

lerin sıfırlanması, COVID-19 riskine ilişkin kanıt eksikliği ve pandemi sırasında kronik tıbbi rahatsızlığı olan hastalarda alınan önlemler, hastalar ve klinisyenler arasında anksiyeteyi artırdı. Sağlık sistemi üzerindeki yükte artışa neden oldu. Kronik sindirim sistemi hastalığı olan çocukların pandemi sırasında uygun ve zamanında takip ve tedaviye ihtiyaçları vardı. Ancak hem sağlık uzmanlarını hem de hastaları güvende tutarak bu hastalara temel bakımı sağlamaya devam etmek en büyük zorluktu. Teletıp araçlarının genişletilmesi, hastaların risk yönetimi ve müdahalelerin uygun şekilde önceliklendirilmesi gibi stratejiler uygulanarak bu zorluklar giderilebilir (6).

### SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun

**Çocuklardaki Kronik Gi Hastalıklar Üzerine Etkisi**  
İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) gibi kronik sindirim sistemi hastalığı olan çocuklar yetişkinlere göre daha geniş ve şiddetli fenotipe sahip olma eğilimindedir ayrıca sürekli olarak immünomodülatörlere ve biyolojik maddelere daha fazla ihtiyaç duyarlar. İBH'de immünsüpresif tedavinin kullanılması, bu çocuklarda olası daha yüksek COVID-19 riski ile ilgili endişeleri, bunların yönetimi ve tedavisi için yeni yaklaşımları ortaya çıkarmıştır. Yeterli bir yönetim sağlamak için düzenli takip, yeterli beslenme, psikososyal destek, endoskopik ve histolojik yeniden değerlendirme gereklidir. Mevcut gözlemsel kanıtlar İBH'li çocukların genel popülasyona kıyasla daha yüksek SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski taşımadığını desteklemektedir. İmmünsüpresif ilaçlarla tedavi edilmesine rağmen, İBH'li çocuklarda başlangıçta hafif bir hastalık seyri ile giden birkaç COVID-19 vakası bildirilmiştir (23). Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda artan COVID-19 hastalık şiddeti ile interlökin-6 gibi kemokinler ve sitokin düzeylerinin artması arasındaki ilişki, immünomodülatör tedavi ve pasif immünizasyon stratejilerinin potansiyel olarak ciddi COVID-19 hastalığından koruyabileceğini düşündürmektedir (24). Literatürde 20 yaşından küçük 29 hastadan sadece 3'ü (%10) hastaneye yatmayı gerektirmiş, hiçbir çocukta yoğun bakıma ihtiyaç duyulmamış ve pediatrik alt grupta hiçbir ölüm meydana gelmediği belirtilmiştir. Şiddetli COVID-19 ve olumsuz sonuçlarıyla ilişkili risk faktörleri; ileri yaş, komorbidite sayısı, kortikosteroid kullanımı ve 5-aminosilat/ sülfasalazindi. Tümör nekroz faktörü (TNF) antagonisti ile biyolojik tedavi COVID-19 için bağımsız bir risk faktörü değildi. Tiyopürin ve TNF antagonistleri ile kombinasyon tedavisiyle ilişkili risk tiyopürinlerden kaynaklanıyor gibi görünmekteydi. Bu bağlamda, COVID-19 salgını sırasında sağlık hizmetlerine erişimin azalmasının, genellikle iyi huylu Gi bozukluklarda bile gecikmiş tanı ve ciddi hastalık ortaya çıkma riskinin artması gibi olası sonuçlarının altını çizmek gerekir. COVID-19 hastalığını kontrol için evde kalma uygula-

maları sırasında çölyak hastalığı (ÇH) olan çocukların %70'inde glutensiz diyete uyumun değişmediği ve %29'unda daha katı diyet yaptığı gösterilmiştir. Varsayıldığı gibi diyet tedavisinin olumlu sonucu, yemekleri evde yemenin, yemek hazırlamak için daha fazla zamanı olmasının, çocuğa bakımın ve uyumu kontrol etmenin sonucuydu. ÇH'li 387 çocuktan 23'ünde (%5,9) COVID-19 benzeri semptomlar bildirilmiştir. COVID-19 benzeri semptomlar yaşayan hastalarda bildirilen herhangi bir komplikasyon olmayıp genel popülasyona kıyasla COVID-19 prevalansında anlamlı bir artış izlenmemiştir (6).

### Sonuç

COVID-19'un enterik enfeksiyonuna veya Gi sistem üzerindeki etkilerine bağlı semptomlar belirgindir fakat bağırsak epitel hücrelerinin SARS-COV-2 ile enfekte olmasının fekal-oral yolla ya da solunum yolu enfeksiyonuna sekonder olup olmadığı hala bilinmemektedir. Mevcut verilere göre pandemi süresince akut ishal ve / veya kusmanın ayırıcı tanısı arasına SARS-CoV-2 enfeksiyonunu dahil etme ihtiyacını artıran çocuklarda yüksek bir Gi semptom prevalansı vardır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun sıklıkla MIS-C'de görülen atipik Gi belirtileri tanısız zorluğa neden olabilir. Gi sistem semptomları ile başvuran tüm çocuklarda COVID-19 için yüksek bir şüphe indeksi olmalıdır. COVID-19 pandemisinin pediatrik kronik Gi hastalıklarının tanı, yönetimi ve tedavi sunumu üzerindeki etkisi izlenmelidir. Tedaviye erişimi ve hastaların bu süreci en az zararla atlattıklarını sağlamak gereklidir. COVID-19 salgınının teşhis ve tedavisi ile ilgili yönergeler ve sağlık hizmeti ortamlarında bulaşma riskini en aza indiren önlemlerin uygulanması hem sağlık çalışanları hem de hastalar açısından çok önemlidir.

### Kaynaklar:

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–33
2. Lu S, Lin J, Zhang Z, Xiao L, Jiang Z, Chen J, et al. Alert for non-respiratory symptoms of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: A case report of a familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(1):518-21
3. Wang J, Zhao S, Liu M, et al. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020545v1.full.pdf>
4. Xu Y, Li X, Zhu B et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 202;26(4):502-505.
5. Yang Z, Li G, Dai X, Liu G, Li G, Jie Y. Three cases of novel coronavirus pneumonia with viral nucleic acids still positive in stool after throat swab detection turned negative. *Chinese Journal of Digestion* ; (12): E002-E002, 2020.
6. Puoti MG, Rybak A, Kiparissi F, Gaynor E and Borrelli O. SARS-

- CoV-2 and the Gastrointestinal Tract in Children. *Front Pediatr.* 2021 Feb 22;9:617980. doi: 10.3389/fped.2021.617980.
7. Deffner F, Scharr M, Klingenstein S, Klingenstein M, Milazzo A, Scherer S, et al. Histological evidence for the enteric nervous system and the choroid plexus as alternative routes of neuroinvasion by SARS-CoV2. *Front Neuroanat.* 2020 Oct 6;14:596439. doi: 10.3389/fnana.2020.596439.
  8. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical characteristics of children with COVID-19: a meta-analysis. *Front Pediatr.* 2020 Jul 3;8:431. doi: 10.3389/fped.2020.00431
  9. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004.
  10. Tian Y, Rong L, Nian W, and He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9): 843–851
  11. Badal S, Bajgain BT, Badal S, Thapa R, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence, clinical characteristics and outcome of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2021 Feb;135:104715. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104715
  12. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):428-430.
  13. Riphagen S, Xabier G, Gonzalez-Martinez G, Wilkinson N, Paraskevi T. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395:1607–8
  14. Amisha M; Sturgill, Pharm D, Patricia MM, Yi-Horn, Chika E, Hariprem R. Pediatric COVID-19 and Appendicitis: A Gut Reaction to SARS-CoV-2 ? *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021;40(2):49-55
  15. Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullassery D, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:19–20.
  16. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M and Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1571–4
  17. Meyer JS, Robinson G, Moonah S, Levin D, McGahren E, Herring K, et al. Acute appendicitis in four children with SARS-CoV-2 infection. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2020. doi: 10.1016/j.epsc.2020.101734
  18. Shahein RA, Young H, Dalabih A. Phlegmonous ileocolitis as a presentation of post SARS-CoV-2 (COVID-19) multisystem inflammatory syndrome in children. *Front. Pediatr.* 2021, doi: org/10.3389/fped.2021.617980
  19. Martínez-Castaño I, Calabuig-Barbero E, González-Piñera J, López-Ayala JM. COVID-19 infection is a diagnostic challenge in infants with ileocecal intussusception. *Pediatr Emerg Care.* 2020;(6):e368. doi: 10.1097/PEC.0000000000002155.
  20. Rohani P, Karimi A, Tabatabaie RS, Khalili M, Sayyari A. Protein losing enteropathy and pneumatosis intestinalis in a child with COVID19 infection. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2021 Jan;64:101667. doi: 10.1016/j.epsc.2020.101667
  21. Noda S, Ma J, Romberg EK, Hernandez RE, Ferguson MR. Severe COVID-19 initially presenting as mesenteric adenopathy. *Pediatr Radiol.* 2021 Jan;51(1):140-143
  22. Jackson RJ, Chavarria HD, and Hacking SM. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Mimicking Acute Appendicitis in a COVID-19 Pandemic Area. *Cureus* 2020; 29;12(9) doi:10.7759/cureus.10722
  23. Turner D, Huang Y, Martin-de-Carpi J, Aloï M, Focht G, Kang B, et al. Coronavirus disease 2019 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the paediatric IBD porto group of european society of paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *JPGN.* 2020;70(6):727-733. doi: 10.1097/MPG.0000000000002729.
  24. Siddiqui HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:405–7



# COVID-19 HASTALARINDA TAT VE KOKU BOZUKLUKLARI

## TASTE AND SMELL DISORDERS IN COVID-19 PATIENTS

Hasan YASAN<sup>1</sup>, Mehmet Emre SİVRİCE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Isparta

**Cite this article as:** Yasan H, Sivrice ME. Taste And Smell Disorders in Covid-19 Patients. Med J SDU 2021; (ozelsayi-1):153-156.

### Öz

COVID-19 enfeksiyonunun klinik bulguları tanınmaya başladıkça tat ve koku bozukluklarının da oldukça sık rastlanan semptomlardan oldukları tespit edilmiştir. Mekanizmaları halen kesin olarak ortaya konulmamıştır. Koku bozukluğu için ilk kılavuz yayınlanmış olup geliştirilmesi gerekmektedir. Tat bozukluğu için ise henüz tedavi algoritması yetersizdir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; Koku Bozuklukları; Tat Bozuklukları

### Abstract

With the recognition of the clinical signs of COVID-19 infection, it was determined that taste and smell disorders were among the most common symptoms of this infection. The underlying mechanisms of these symptoms are still not well established. The first guideline to smell disorders has been published, but still needs improvement. For taste disorders, the treatment algorithm is still insufficient.

**Keywords:** COVID-19; Olfaction Disorders; Taste Disorders

### Giriş

COVID-19 hastalarında klasik bulgular olan ateş, öksürük, solunum sıkıntısı gibi bulgu ve belirtiler en bilinenler olmakla birlikte, zamanla daha farklı klinik bulgu ve belirtiler de ortaya çıkmaya başladı. Bunlardan tat ve koku bozuklukları da önemli bir yer tutmaktadır (1,2). Mehraeen ve arkadaşları tat ve koku bozukluklarını COVID-19 enfeksiyonunun klinik bulgularından biri olarak tanımladılar (3). Salgın sürecinde tat ve koku bozukluklarını inceleyen birçok çalışma yapıldı ve yapılmaya da devam etmektedir. Bu çalışmada ise her iki semptomun prevalanslarının çok geniş aralıklarda ve farklı oranlarda olduğu görülmektedir. Bu oranların farklı çıkmasının en önemli nedenlerin-

den birinin yapılan çalışmaların objektif veya subjektif dizaynına bağlı olduğu özellikle dikkat çekmektedir. Subjektif çalışmalarda hasta beyanları esas alınırken objektif çalışmalarda objektif testler uygulanmaktadır. Subjektif çalışmalarda tat ve koku bozukluklarının %33.9-85.6 arasında değişebildiği belirtilmişken (1,2,4), Moein ve arkadaşları objektif koku alma bozukluğunu %98 gibi yüksek bir oranda rapor etmişlerdir. Ancak çalışmanın objektif testlerle yapıldığında daha düşük oranda tat ve/veya koku bozukluğu tespit edildiğini bildiren yayınlar da mevcuttur. Örneğin 2020 yılında yapılan prospektif bir çalışmada tat ve koku kaybı hissettiğini bildiren 41 hastaya objektif testler yapıldığında tat kaybının %25.6, koku kaybının ise %39.1 oranında tespit edildiği görülmüştür (5). Genel

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** emresivrice@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** H.Y. 0000-0002-5470-6784; M.E.S. 0000-0002-2396-6794

olarak tabloya bakıldığında çalışmanın şekli, yapıldığı ülke ve benzeri faktörler nedeniyle literatürde bildirilen COVID-19'a bağlı tat ve koku bozuklukları %5-98 aralığında olduğu gözlenmektedir (6). SARSCoV-2 virüsünün hücreye girişi angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) reseptörü üzerinden olduğu ve bu reseptörler goblet ve silyalı hücreler gibi nazal epitel hücrelerinde; dilin dorsal yüzeyindeki epitelde yoğun oranda bulunduğundan dolayı COVID-19 enfeksiyonunda tat ve koku bozuklukları yaşayan hastalarla sık karşılaşılması kaçınılmaz görünmektedir (7,8).

### Tat ve Koku Fizyolojisi

Tat duyası tükürükte çözünebilen moleküllerin tat tomurcukları tarafından kimyasal olarak algılanması ile meydana gelir. Tatlı, tuzlu, ekşi, acı ve umami olmak üzere 5 farklı tat tanımlanmıştır. Koku duyası ise uçucu kimyasal bileşenlerin, olfaktör fossada bulunan olfaktör epitel tarafından algılanmasıyla meydana gelir. Nazal kavitenin tavanında bulunan ve olfaktör epitel olarak da adlandırılan olfaktör bölge; olfaktör nöronlar, destek hücreleri, mikrovilluslu hücreler, mukus salgılayan Bowman bezleri ve kök hücrelerin oluşturduğu özel bir bölgedir. Kimyasallar bipolar olfaktör nöron dentritleri tarafından algılanırlar. Nöronların aksonları kribriform tabakadan geçer ve olfaktör bulbusta sinaps yapar. Bu noktadan sonra sinir iletiminin yolculuğu, sırası ile, amigdala, hipokampus ve primer olfaktör korteks şeklinde gerçekleşir. Kokular olfaktör reseptöre bağlandığında olfaktör G-proteininin  $\alpha$  alt ünitesi aktive olur. Sonrasında adenilat siklaz III aktive olur ve iyon kanalları açılıp depolarizasyon dalgası meydana getirirler. Koku duyası I. kranial sinir tarafından taşınır. Tat duyası; tatlı, acı, ekşi, tuzlu ve umami tatları içerir. Tat duyası G-proteinine bağlı GPCRs reseptörleri ile düzenlenirken, VII, IX ve X. kranial sinirler tarafından taşınır. Ayrıca Kemestez olarak bilinen ve yutulan maddelerin sıcaklık, serinlik, ferahlık gibi özelliklerinin algılanmasını sağlayan duyu sistemi ise V. kranial sinir tarafından taşınarak algılanır (9,10).

### Kazanılmış Koku Bozuklukları

Koku kayıpları etiyolojiden bağımsız olarak geçici ya da kalıcı olabilirler. Koku duyasının azalmasına hiposmi, tam kaybına ise anosmi adı verilmektedir. Etiyolojiye göre majör ve minör nedenler olarak iki gruba ayrılabilirler. Majör nedenler üst solunum yolu enfeksiyonu yapan virüsler (adenovirüs, rinovirüs, influenza,), sinonazal inflamasyon (rinit, rinosinüzit), nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, parkinson) ve kafa travmalarıdır. Minör nedenler ise iyatrojenik nedenler, toksinler, radyasyon maruziyeti, tümörler (sinonazal-intrakranial) ve ilaç yan etkileridir (11). Bu nedenler içinde en sık rastlanılanı viral üst solunum

yolu enfeksiyonlarıdır ve bu kayıplar çok büyük oranda geçicidir. Koku kaybının mekanizması ise hem tek bir faktöre hem de aynı anda birden fazla faktöre bağlı olabilir. Ayrıca koku bozukluğunun anatomik yerleşimine göre de iletim tipi koku bozuklukları ve sensörinöral koku bozuklukları olarak iki grupta da incelenebilir. Olfaktör sinire kadar olan yoldaki patolojiler iletim tipi koku bozukluğuna yol açarken olfaktör sinir ve merkezi sinir sistemindeki patolojiler ise sensörinöral koku bozukluklarına yol açmaktadır (10). En sık suçlanan iki koku kaybı mekanizması ise sinonazal inflamasyon, sekresyon, ödem veya tümöral nedenlere bağlı kokunun olfaktör bölgeye ulaşmasını önleyen nazal obstuksiyon ve olfaktör nöroepitelin dejenerasyonudur (12).

### COVID-19'da Neden Koku Bozukluğu Olur?

Bilindiği üzere ACE2 ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) COVID-19 enfeksiyonunun hücreye girişi için temel reseptörlerdir. Virüsün spike proteinleri ile etkileşip hücre içine girişini sağlamaktadırlar (13). Her iki protein de en yüksek oranda olfaktör bölgede olmak üzere üst solunum yollarında bulunurlar (14). ACE2 ve TMPRSS2 en yüksek oranda sustentaküler hücrelerde en düşük oranda ise olfaktör nöronlarda bulunurlar (15). COVID-19 etkeni SARS-CoV-2 ile SARS-CoV-1 aynı ACE2 reseptörünü kullandıkları için ilk başta SARS-CoV-2'nin SARS-CoV-1 gibi nörotropik etkisinin yüksek olacağı ve olfaktör nöronları enfekte edip santral sinir sistemine yayılabileceği düşünülmüştür (16). Ancak son çalışmalar ve hayvan modelleri SARS-CoV-2'nin olfaktör epiteldeki temel hedefinin sustentaküler hücreler ve Bowman bezi hücreleri olduğunu ve koku kaybının temel nedeninin bu hücrelerin enfekte olmasından kaynaklandığını desteklemektedirler. Olfaktör sinirin çevresindeki inflamatuvar süreç dolaylı olarak olfaktör lifleri etkilemek ve koku bozuklukları gelişmektedir (17,18).

Bazı hastalarda tat ve koku alamama şikayetlerinden uzun süre sonra ortaya çıkan parosmi (ortamda var olan kokudan farklı bir koku algılama durumudur), fantosmi (koku uyarısı yokken koku alma durumudur) gibi koku bozukluklarının nedeni ise tekrar oluşmakta olan sinir ağlarının yeterince olgunlaşmamış dokular olmasına bağlanmaktadır (10).

### COVID-19'da Neden Tat Bozukluğu Olur?

COVID-19 enfeksiyonlarında meydana gelen tat alma bozuklukları için koku almada olduğu gibi iki temel mekanizma suçlanmaktadır. İlki SARS-CoV-2'nin santral sinir sistemini enfekte etmesi sonucu tat nöronlarının hasar görmesi teorisidir (9). Ancak SARS-CoV-2'ye bağlı ensefalit ve santral sinir sistemi hasar oranlarının düşük olması bu teoriyi desteklememektedir.

Bir diğer teori ise dildeki epitelyal hücrelerin enfeksiyonunun ardından, inflamatuvar sitokinlerin tat tomurcuklarının yenilenmesini engellemesidir. Toll-like reseptör ve IFN reseptörleri tat tomurcuklarında yoğun olarak bulunmakta ve aktiviteleriyle rejenerasyonu önleyebilmektedirler (19,20). Ayrıca diğer hücrelerde meydana gelen sitokin fırtınasının tat tomurcuklarının kendisinde de ACE2 salgılanmasının artışına ve SARS-CoV-2'nin hücre içine girip hücreyi enfekte etmesine neden olabileceği düşünülmektedir (21).

### COVID-19'a Bağlı Koku Bozukluğu Nasıl Yönetilir?

Öncelikle, tat ve koku bozuklukları COVID-19'a özgü belirtiler olmayıp benzer bir tabloya sebep olan influenza enfeksiyonlarında da %10'dan fazla bu belirtilere rastlanabileceği unutulmamalıdır. Tat ve koku bozukluklarının varlığı veya yokluğu COVID-19 hastalığının şiddetini veya seyirini etkileyen bulgular değildir. Yaklaşık 4 haftalık bir sürede hastaların büyük çoğunluğunda tat ve koku bozukluğu şikayetlerinde kısmi düzelme görülmeye başlarken %5 oranında hiçbir düzelme olmamaktadır (10).

COVID-19'a bağlı olarak koku bozukluğu gelişen hastaların çoğunun 4-6 hafta arasında iyileştiği belirtilmektedir. Ancak hastaların yaklaşık %10 kadarı 4-6 haftalık süre sonrasında da şikayetlerinde düzelme olmadığını belirtmektedirler. The British Rhinological Society (BRS) COVID-19'a bağlı koku bozuklukları için literatürdeki ilk tedavi rehberini yayınladı (22). Rehberde 2 haftadan uzun süren koku kaybında koku alma eğitimi yapılması gerektiği ve süreden bağımsız olarak özel durumlar dışında manyetik rezonans görüntülemenin gereksiz olduğu belirtildi.

### Şikayetleri 2 haftadan uzun süren hastalar için BRS tedavi rehberi:

1. İntranazal kortikosteroid spreyler: Önerilmelidir.
  2. İntranazal kortikosteroid damla ve yıkama solüsyonları: Tercihe bağlıdır.
  3. Oral kortikosteroidler: Tercihe bağlıdır.
  4. A vitamini: Önerilmelidir.
  5. Alpha-lipoik asid: Önerilmemelidir
  6. Omega 3: Tercihe bağlıdır.
- Şeklinde bir şema açıklamıştır (22).

### Sonuç

COVID-19'a bağlı tat ve koku bozukluklarına oldukça sık rastlanılmaktadır. Bu şikayetler hastaların hayat kalitesini bozabilmekte ve dolayısıyla hastaları sosyal ve psikolojik yönden olumsuz etkilemektedir. COVID-19 hakkındaki bilgi birikimi arttıkça tat ve koku

bozukluklarının tedavisi de şekillenmeye devam edecektir.

### Kaynaklar

1. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-61.
2. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163(1):114-20.
3. Mehraeen E, Behnezhad F, Salehi MA, Noori T, Harandi H, Seyed Alinaghi S. Olfactory and gustatory dysfunctions due to coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;17:1-6.
4. 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. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):889-90.
5. Singer-Cornelius T, Cornelius J, Oberle M, Metternich FU, Brockmeier SJ. Objective gustatory and olfactory dysfunction in COVID-19 patients: a prospective cross-sectional study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;20:1-8.
6. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo-Domínguez A, Marin C, Klimek L, et al. The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20(10):61.
7. Han Q, Peng J, Xu H, Chen Q. Taste cell is abundant in the expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV. *Preprints* 2020;2020040424.
8. Sunngak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26(5):681-7.
9. Meunier N, Briand L, Jacquín-Piques A, Brondel L, Pénicaud L. COVID 19-Induced Smell and Taste Impairments: Putative Impact on Physiology. *Front Physiol* 2021;11:625110.
10. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett* 2021;748:135694.
11. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl* 2017;54:1-30.
12. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(9):1200-3.
13. Letko M, Marz A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5:562-9.
14. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH III, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 2020;182:429-46.
15. Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(11):155-62.
16. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008;82:7264-75.
17. Ye Q, Zhou J, Yang G, Li RT, He Q, Zhang Y, et al. SARS-CoV-2 infection causes transient olfactory dysfunction in mice. *BioRxiv* 2020:1-28.



18. Zheng J, Wong LR, Li K, Verma AK, Ortiz ME, Wohlford-Lenane C, et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature* 2021;589(7843):603-7.
19. Wang H, Zhou M, Brand J, Huang L. Inflammation activates the interferon signaling pathways in taste bud cells. *J Neurosci* 2007;27:10703-13.
20. Wang H, Zhou M, Brand J, Huang L. Inflammation and taste disorders: mechanisms in taste buds. *Ann NY Acad Sci* 2009;1170:596-603.
21. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020;181:1016-35.
22. Meunier N, Briand L, Jacquin-Piques A, Brondel L, Pénicaud L. COVID 19-Induced Smell and Taste Impairments: Putative Impact on Physiology. *Front Physiol* 2021;11:625110.



# COVID-19 TEDAVİSİNDE KOLŞİSİN VE NON-STERÖİD ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇ UYGULAMALARI

## COLCHICINE AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG APPLICATIONS IN THE TREATMENT OF COVID-19

Esra NURLU TEMEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Isparta

**Cite this article as:** Nurlu Temel E. Colchicine and Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Applications in the Treatment of COVID-19. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):157-162.

### Öz

Yeni koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) pandemisi tüm dünyayı etkileyen ve henüz önüne geçilemeyen bir kriz olarak varlığını devam ettirmektedir. Hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltacak tedavi arayışları içinde anti-inflamatuar etkinliğe sahip eski ilaçlar tekrar gündeme gelmiştir. Kolşisin immüno-modülatör ve potansiyel anti-viral özellikleri ile alternatif bir ilaçtır. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) tetiklediği hiperinflamasyonun kontrol altına alınması akut solunumsal hastalık sendromu (Akut respiratuar distress sendromu, ARDS) gelişimi için en önemli aşamadır. Farklı inflamasyon yollarını inhibe etmesi nedeni ile kolşisin tedavisi, COVID-19'da mortalite ile ilişkili ARDS gelişiminin önlenmesinde etkili olabilir. Yine bağışıklık sistemini baskılamaması, kullanım kolaylığı ve ekonomik olması diğer ilaçlara göre üstün özellikleridir. Bu derlemede kolşisin tedavisi ile birlikte, akut anti-inflamatuar etkileri nedeni ile COVID-19'da kullanılan non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) uygulamalarında, güncel bilgiler eşliğinde tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolşisin, COVID-19, ARDS, ibuprofen, sitokin

### Abstract

The new coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic continues to exist as an unavoidable crisis that affects the whole world. The old drugs with anti-inflammatory activity have come to the fore again in the search for treatment to reduce the morbidity and mortality of the disease. Colchicine is an alternative drug with immunomodulatory and potential anti-viral properties. Control of hyper inflammation triggered by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the most important stage for the development of acute respiratory disease syndrome (ARDS). Because of inhibiting different inflammation pathways, colchicine treatment may be effective in preventing the development of ARDS associated with mortality in COVID-19. Again, the lack of immunosuppression effect, ease of use, and being economical are its superior features compared to other drugs. In this review, along with colchicine treatment, non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) applications used in COVID-19 mostly due to its acute anti-inflammatory effects will be discussed in the light of current information.

**Keywords:** Colchicine, COVID-19, ARDS, ibuprofen, cytokine

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dresratemel@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 29.03.2021• Kabul tarihi/Accepted Date: 12.04.2021

ORCID IDs of the authors: E.N.T. 0000-0003-4618-168X

## Giriş

SARS-CoV-2'ye bağlı olarak ortaya çıkan COVID-19 tüm dünyada hızla yayılmaya devam etmektedir. Pandemi süreci, hastalıkla mücadele noktasında klinisyenleri geleneksel ve yeni ilaçları kullanmaya yönlendirmiştir. Etkili bir COVID-19 yönetimi arayışı içinde bağışıklık sisteminin abartılı aktivasyonunu azaltmaya odaklı tedavi stratejileri ön plana çıkmıştır. Bu bağlamda, kolşisinin anti-inflamatuar özelliklere sahip diğer ilaçlarla birlikte COVID-19'un tedavisinde alternatif bir seçenek olabileceği öne sürülmüştür (1).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin çoğunluğu hastalığı belirtisiz veya hafif belirtiler ile geçirir iken hastaların %20'de klinik bulgular şiddetli seyir gösterebilir (2). ARDS, SARS-CoV-2'nin tetiklediği yaygın akciğer inflamasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar ve kritik hastalarda mortalitenin en önemli sebebi olarak kabul edilir (3). Ayrıca COVID-19'da kalp, böbrek ve karaciğer hasarı gibi akciğer dışı organ hasarı da görülebilir (4). Anti-inflamatuar tedaviler ile COVID-19 hastalığının doğal seyri sırasında gelişen (ARDS, kardiyovasküler tutulum, renal hasar, çoklu organ yetmezliği) komplikasyonların önüne geçilmesi hedeflenir.

Kolşisin, uzun yıllardır ailevi Akdeniz ateşi (Familial Mediterranean Fever, FMF) Behçet Hastalığı, gut ve perikardit gibi birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılan eski bir ilaçtır. EBV, CMV, influenza B virüslerine bağlı gelişen perikardit, pnömoni, nedeni bilinmeyen interstisyel pnömoni ve otoimmün hastalıkların akciğer tutulumunda kolşisin kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (5-8). Bu kapsamda anti-inflamatuar ve anti-viral özelliklere sahip olan kolşisin COVID-19'da terapötik bir opsiyon olarak gündeme gelmiştir.

### Etki Mekanizması

COVID-19 fizyopatogenezi konusunda yapılan çalışmalar, hastalığın ilerlemesinin üç aşamalı olduğunu göstermiştir (4). İlk faz; akciğer parankimi içinde yer alan hücrelerin virüs ile infiltrasyonu, ikinci faz veya pulmoner faz; immün sistemin aktivasyonu ile akciğer parankim hasarı, üçüncü faz; viral replikasyon ve salınım sırasında ortaya çıkan moleküller (PAMPs, DAMPs) ile aktive olan inflamasyon kaskadıdır (4). İnflamatuar kaskadın bu üçüncü aşaması, viral yük düşerken bile meydana gelebilir ve kolşisin tarafından hedeflenen bileşenlerden oluşur (sitokin fırtınasını tetikleyen inflamazomun aktivasyonu, nötrofillerin aktivasyonu ve nötrofil / tromboz arayüzü) (4,9). Kolşisin birçok farklı inflamatuvar yolak üzerinden etki edebilir.

## İnflamazom İnhibisyonu

Doğal savunma sisteminin reseptörleri olarak kabul edilen makrofaj, nötrofil, monosit, dendritik ve endotel hücreleri üzerinde bulunan "Pattern Recognition Receptors (PRRs)" reseptörleri, ölü veya nekroz gelişmiş hücrelerden salınan "Pathogens Associated Microbial Patterns (PAMPs)" ve "Danger Associated Molecular Patterns (DAMPs)" moleküllerini tanırlar. Bu durum inflamatuvar yanıtların şiddetini, doğasını ve süresini kontrol eden sinyal yollarını aktive eder (10,11).

İnflamazom, inflamasyon üretme potansiyeli olan uyarıncıları algılayan ve buna yanıt olarak proinflamatuvar sitokinlerin üretim sürecini yöneten bir protein kompleksidir (12). "Nod-like receptor pyrin domain-containing 3 (NLRP3)" inflamazomu, DAMP'lara veya PAMP'lara yanıt olarak kaspaz-1 aktive edici bir platform (NLRP3, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), caspase-1) oluşturmak için PRRs tarafından tanımlanır. Aktif hale geçen NLRP3 aracılı kaspaz-1, pro-interleukin-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ) ve pro-interleukin-18 (pro-IL-18) sitokinlerinin biyolojik olarak aktif formlara dönüşmesine yol açar. NLRP3 inflamazomu, viral enfeksiyonlara karşı doğal savunma sisteminin esas molekülüdür. Aynı zamanda sitokin fırtınası ile birlikte şiddetli inflamasyona neden olan hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (13,14). Yapılan çalışmalarda COVID-19'da IL-18 ve IL-1 $\beta$  düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş olup bu durum inflamazom aktivasyonunun göstergesi olabilir (15,16). Koronavirüsler tarafından üretilen ve "viroporin" olarak bilinen (E proteini, 3a proteini) viral proteinlerin de, sitokin fırtınasına yol açan inflamazom moleküllerini aktive ettikleri düşünülmektedir. Çünkü viroporin moleküllerinin, konak hücresinin zar yapısını değiştirerek enfekte hücrelerden SARS-CoV-2 salınımını ve buna bağlı olarak da inflamazom artışını kolaylaştırdıkları varsayılmaktadır (14).

Hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller,  $\alpha/\beta$ -tübülün dimerlerinin polimerizasyonu yoluyla oluşan dinamik proteinlerdir (4). Kolşisinin tübül yapılarına bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe etmesi, NLRP3 inflamazomunun oluşumunu ve aktive olmasını bloke eder (17,18). Buna bağlı olarak IL-1 $\beta$ , IL-18 üretimi ile birlikte IL-6, TNF- $\alpha$  indüklenmesi ve makrofaj toplanması azalır (17). Kolşisinin bu etkisi COVID-19 patogenezi en önemli basamak olan ve mortalite ile ilişkilendirilen sitokin fırtınasının önüne geçebilir.

### Nötrofillerin Adezyon, Kemotaksis ve Migrasyonunun İnhibisyonu

Kolşisinin plazma ve diğer immün hücreler ile karşılaştırıldığında nötrofiller içinde 16 kat daha fazla birik-

tiği tespit edilmiştir (18,19). Bunun sebebi hücre zarının önemli bir proteini olan ve birçok yabancı maddeyi hücrelerden dışarı pompalayan ATPaz bağımlı dışarı pompası p-glikoproteininin, nötrofiller üzerinde çok az ekspresyonu ile ilişkili olabilir (20). P-glikoproteinini kolşisin diğer hücrelerden uzaklaştırılmasını sağlarken, savunma sisteminin en önemli elemanı olan nötrofilleri kolşisinin hedefi haline getirmiştir. İnflamasyonun en önemli basamağı olan nötrofil-endotel adezyonu da selektin grubu adezyon moleküllerinin ekspresyonunun kolşisin tarafından azaltılması aracılığıyla engellenebilir (18,21). Yine kolşisin, nötrofillerin doku zedelenmesi olan bölgeye migrasyonunu mikrotübüllere bağlanarak azaltabilir. Ek olarak nötrofil elastisitesini etkileyerek de vasküler alandan inflamasyon olan dokuya ekvazasyonu önleyebilir.

Kolşisin bağımsızlık sisteminin en önemli elemanı olarak kabul edilen nötrofiller üzerine olan etkileri, COVID-19'da ARDS ile ilişkili hiperinflamasyonun kontrolü üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.

#### **Süperoksid İyonlarının Üretimini Azaltılması**

Yapılan invitro çalışmalarda kolşisine bağlı olarak, hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltılabildiği gösterilmiştir (22). ROS molekülleri, aynı zamanda sitokin fırtınasına yol açması muhtemel basamaklardan olan NLPR3 inflamazom tanımlanmasında da etkili olabilir (18). Sonuç olarak yapılan çalışmalarla süperoksid iyonlarının, kolşisin tarafından yapılan inhibisyona duyarlı olduğu ve COVID-19 tedavisinde bu mekanizmanın faydalı olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir.

#### **İnflamatuar Sitokin Üretimini Azaltılması**

Kolşisinin, yapılan modellemelerde makrofajların TNF- $\alpha$  üretimini baskıladığı ve endotel hücreleri üzerindeki TNF- $\alpha$  reseptörlerini de azalttığı gösterilmiştir (23). Yakın zamanda yapılan deneysel bir ARDS çalışması da kolşisin tedavisinin, akciğerde nötrofil birikimini azaltarak ve dolaşımdaki lökositlerin aktivasyonunu engelleyerek akut akciğer hasarını sınırlayabileceğini göstermiştir (24). Sonuç olarak kolşisin, ARDS gelişimi ile yakından ilişkili bulunan sitokinleri (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-18, ve IL-6) ve lökosit fonksiyonlarını azaltabilmektedir (19,25). Bu çalışmalar, COVID-19 gibi akciğer hasarına neden olan durumlarda ARDS'nin önlenmesi için kolşisinin klinik gelişimini desteklemektedir.

#### **Antiviral Etkinlik**

Viral partiküllerin hücre içinde transportu mikrotübül ağı ve bileşenleri ile yakın ilişkilidir. Tübül ligandlarının, mikrotübül ağı sistemine bağlı olarak viral replikasyonu engelleme potansiyelleri vardır (18,26). Kolşisinin, mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek

hücre içinde viral replikasyonu anlamlı oranda düşürdüğü, Dang ve Zika virüse bağlı gelişen enfeksiyonlarda bildirilmiştir (27). Koronavirüs enfeksiyonlarında da hücre içine giriş için, spike proteininin sitoplazmik uzantısı, hücre iskelet yapısını oluşturan tübüller ile etkileşim içindedir (28). Kolşisin-tübülün kompleksi SARS-CoV-2'nin hücreye girişini ve çoğalmasında da bloke edebilir, ancak bu mekanizmayı onaylayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **COVID-19 Tedavisinde Kolşisin Klinik Kullanımı**

Kolşisin, gut ve ailevi akdeniz ateşi (Familiyal Mediterranean Fever, FMF) dışında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onayına sahip olmamasına rağmen oldukça geniş bir hastalık grubunda uygulanmaktadır. Uzun yıllardır kullanılan bir ilaç olması, iyi bilinen güvenlik profili, bağımsızlık sistemini baskılamaması, kolay bulunması ve düşük maliyet gibi pratik kullanım avantajları vardır. COVID-19 pandemisinde anti-inflamatuar bir ilaç olarak kullanımını gündeme gelmiştir.

Kolşisin kullanımını değerlendiren ilk randomize prospektif çalışma GRECCO-19'da, hastanede takip edilen ve yaş ortalaması 64 olan 105 hasta değerlendirilmiştir (29). Primer sonlanım noktası olarak kabul edilen klinik durumda bozulma, kolşisin alan grupta daha düşük oranda izlenmiştir (OR: 0.11; %95 GA, 0.01-0.96; p = .02). Bu çalışmada kolşisinin COVID-19 ile ilişkili miyokard hasarını hafifletme potansiyeli de değerlendirilmiştir. Ancak kardiyak hasarı gösteren biyobelirteç düzeylerinde gruplar arasında farklılık olmamıştır. Yan etki yönünden ise sadece diyare yakınmasına kolşisin kolunda daha sık rastlanmıştır. Bu çalışma, hasta sayısı yönünden istatistiksel bir sınırlamaya sahip olsa da kolşisin tedavisinin COVID-19'da etkinliğini, güvenliğini, dozaj ve uygulama zamanını belirleyecek iyi tasarlanmış çalışmaların yapılması için destekleyici olmuştur.

Kolşisinin oral kullanım kolaylığı ve COVID-19'da hastaneye yatmadan önce ARDS gelişimine yol açan hiperinflamasyonun kontrol altına alınması pencesinden yapılmış COLCORONA çalışmasında ise 4488 hasta değerlendirilmiştir. Çok merkezli, randomize, çift kör çalışmaya, yaş ortalaması en az 40 olan, 24 saat içinde tanı almış ve en az bir yüksek risk faktörüne ( $\geq 70$  yaş, diyabet, hipertansiyon, solunum yolu hastalığı, koroner arter hastalığı, 48 saat devam eden en az 38.4°C ateş, dispne, lenfopeni, sitopeni veya lökositozun eşlik ettiği lenfopeni) sahip hastalar dahil edilmiştir. Hastaneye yatış ve ölüm oranı 30 gün boyunca ayaktan izlenen COVID-19 hastaları arasında, kolşisin tedavisi alan grupta daha düşük bulunmuştur (OR, 0.75; %95 GA, 0.57-0.99; p=0.04). Bu çalışma-

da dikkat çeken diğer bir nokta ise ciddi bir yan etki olarak değerlendirilen pulmoner emboli gelişiminin kolşisin tedavisi alan grupta daha sık ortaya çıkmasıdır ( $p=0.01$ ). Yine sık görülen diyare yakınması kolşisin kolunda anlamlı düzeyde yüksektir ( $p<0.0001$ ). COLCORONA'nın henüz ön inceleme aşamasında olması, beklenen süreden daha önce sonlandırılması ve sağ kalım eğrilerinin olmaması çalışmanın sınırlayıcı yönleridir (30).

COVID-19'da alternatif tedavi arayışlarının içinde kolşisin yer alması, FMF gibi hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun duyarlılığı ve ciddiyeti sorusunu da gündeme getirmiştir. Bourgubia ve arkadaşları tarafından Fransa'da yapılan bir çalışmada bu sorunun cevabı araştırılmış ve uzun süredir kolşisin kullandığı bilinen 342 hastaya telefon ile anket yapılmıştır. Üç yüz on beş kişinin SARS-CoV-2 ile karşılaşmadığı, 27 kişinin ise enfekte olduğu öğrenilmiştir. Enfekte olan 27 hastanın yedisi hastaneye yatırılmış ve altı hastada oksijen ihtiyacı gelişmiştir. Oksijen ihtiyacı gelişen hastaların üçü entübe edilmiş ve bu hastaların da ikisi kaybedilmiştir. Bu çalışmada, uzun süredir günlük kolşisin kullanımı ve FMF birlikteliğinin COVID-19 hastalığı için ek bir risk faktörü olmadığı görülmüştür (31). Ancak FMF hastalarında günlük kolşisin kullanımının, COVID-19'un klinik sonuçlarına olan etkisi daha geniş çaplı çalışmalar ile değerlendirilmelidir.

COVID-19 tedavisinde kolşisin kullanımı FDA tarafından henüz onaylanmamış olup "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" tarafından yayınlanan COVID-19 rehberinde de yerini alamamıştır. COVID-19'da kolşisin tedavisini değerlendiren klinik çalışmalar devam etmektedir (32). Mevcut çalışmalar COVID-19 hastalarında kolşisin tedavisinin faydalı olabileceği yönde sinyaller vermektedir. COVID-19 pandemisinin hızla devam ettiği ve etkili bir tedavinin olmadığı düşünüldüğünde bu sinyaller göz ardı edilemez. Dolayısıyla farklı popülasyonları içine alan etkinlik, güvenlik, optimal doz ve uygulama zamanlaması açısından en iyi protokolü tespit edecek çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

### Farmakokinetik

Kolşisin emilimi jejunum ve ileumda gerçekleşir. Dağılım açısından nötrofiller içinde yoğunlaşmakla birlikte dokularda da birikebilir. Karaciğerde metabolize olur ancak %10-20 oranında böbrekler ile atılır (33). Özellikle şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez. Plasenta ve anne sütüne geçiş olabilir (33). Dar bir terapötik pencereye sahip olduğu unutulmamalıdır. Karaciğer, böbrek fonksiyonlarına ve ilaç etkileşimine bağlı olarak COVID-19 tedavisinde kullanılan dozlarda bile toksik etkiler ortaya çıkabilir (34). Sitokrom

P450 3A4 inhibitörleri (Klaritromisin, eritromisin, siklosporin, diltizem, ketokonazol, ritonavir, verapamil) ve P-glikoprotein inhibitörleri (amiodaron, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, klaritromisin, eritromisin, siklosporin, digoksin, diltizem, kinidin, ritonavir, verapamil) kolşisin düzeylerini arttırarak ölümcül komplikasyonlara yol açabilir (4).

En sık diyare, mide bulantısı ve karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülür. Na/K ATP'az inhibisyonuna bağlı olarak Na ve su emilimi azaldığı için diyare ortaya çıkabilir. Daha nadir olmak üzere miyalji ve rabdomiyoliz görülebilir. Toksik dozlarda ise miyelosupresyona neden olabilir (34,35).

### COVID-19 Tedavisinde Non-Steroid Antiinflamatuar İlaç Uygulamaları

Akut veya kronik hastalıklara bağlı olarak kullanılan bazı ilaçların, COVID-19 hastalığı sırasında olumsuz etkilere yol açabileceği düşünülmektedir. Bu ilaç grupları arasında tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılan NSAİİ da vardır. Yakın zamanda yayınlanmış bir derlemede; solunum yolu enfeksiyonlarından sonra gelişen, komplike pnömoni, plevral efüzyon, hastalığın uzaması, peritonsiller apse, enfeksiyonun birden fazla bölgeye yayılması veya süpürasyon gibi komplikasyonların NSAİİ ile ilişkili olabileceğinin bildirilmesi, bu görüşü en çok destekleyen veri olmuştur (35). Mart 2020'de Fransa Sağlık Bakanlığı, bu ilaçları kullanan ve altta yatan ek hastalığı olmayan bazı COVID-19 olgularında ciddi semptomlar görülmesi üzerine, NSAİİ kullanımı konusunda uyarılarda bulunmuştur (36). Bu dönemde en çok tartışılan ilaçlardan biri olan ibuprofenin, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptör aktivitesinde artışa neden olarak SARS-CoV-2'nin hücre içine girişini kolaylaştırabileceği düşünülmüştür (37,38). Bu kapsamda Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) 17 Mart 2020'de yaptığı açıklama ile COVID-19 şüphesi olan hastalarda ağrı ve ateşin yönetiminde ibuprofen kullanılmamasını önermiştir. DSÖ bu deklarasyonu iki gün sonra geri çekmiş ve COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda ibuprofen kullanımından kaçınılmasını gerektirecek yeterli bilimsel kanıt olmadığını ifade etmiştir (39). İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü "National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)" COVID-19 tanılı veya riski altında olan hastalarda akut NSAİİ kullanımı konusundaki bir derlemede; bu grup ilaçların ateş düşürücü etkilerinin yanı sıra solunum yolu semptomlarını baskılamasının klinik gidişe etkisinin değerlendirilmesi için çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmiştir (40). Avrupa Kardiyoloji Derneği ise 2020 yılında yayınladığı kılavuzunda, kronik koroner sendromlarda sekonder koruma için ASA kullanımına devam edilmesini tavsiye etmiştir (41).

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar renal hasar ve gastrointestinal kanama yapma potansiyellerine rağmen yüksek oranlarda kullanılmaktadır. Özellikle enfeksiyon hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan ateş ve ağrının kontrolünde tercih edilen ilaç grubudur. Ancak COVID-19 tedavisinde NSAİİ kullanımının güvenli olduğunu destekleyen veriler kısıtlıdır. Rinott ve arkadaşları tarafından yapılan tek merkezli, küçük çaplı bir çalışmada COVID-19 tanısı alan, ibuprofen ve asetaminofen kullanıcısı olan hastalar arasında ölüm oranlarında ve solunum desteği ihtiyacında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (42). Yine Park ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, NSAİİ ve asetaminofen reçete edilen toplam 794 COVID-19 hastası değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da NSAİİ kullanımı ile mortalite ve ventilatör ihtiyacı arasında ilişki bulunamamıştır (43).

## Sonuç

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisinde etkili bir ilaç bulunamadığı için eski ilaçları da içine alan tedavi arayışları devam etmektedir. Hastalığın patogenezine yönelik edinilen bilgiler doğrultusunda, inflamasyonu kontrol altına alan ilaçlar ön plana çıkmıştır. Kolşisin başta FMF ve gut olmak üzere birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde yıllardır güvenle kullanılmaktadır. İmmün sistemin farklı basamaklarında etkili olduğu bilinen kolşisin, COVID-19 pandemisinde de terapötik bir alternatif olmuştur. Ancak şu ana kadar yapılmış çalışmalardan elde edilen veriler, COVID-19 tedavisinde kolşisin kullanımını için yeterli değildir. Kolşisin tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirecek geniş çaplı, randomize ve farklı toplulukları kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ağrı ve ateş yakınmasının giderilmesi için çok yaygın kullanım alanı bulan NSAİİ da pandeminin başladığı ilk günlerden itibaren tartışılan bir ilaç grubudur. Pandemi öncesi yapılmış bazı çalışmalarda, toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda NSAİİ kullanımı ile komplikasyon gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Semptomların baskılanması tanı ve tedavinin gecikmesine yol açabilir. Bu veriler, COVID-19 hastalarında NSAİİ kullanımının güvenliği ile ilgili bazı endişelere yol açmıştır. Günümüzde, COVID-19'da NSAİİ kullanımını destekleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu nedenle pandemi sürecinde COVID-19 tanısı alan hastalarda kronik hastalıklar için başlanmış NSAİİ tedavisinin kesilmesi veya rutin tedaviye eklenmesi önerilmemektedir. Ayrıca ilaç etkileşimleri göz önüne alındığında asetaminofen kullanımının daha uygun olduğu düşünülmektedir. NSAİİ'nin COVID-19 tedavisindeki yeri, daha ileri ve kapsamlı araştırmalar ile netlik kazanacaktır.

## Kaynaklar

- Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1286–9.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20.
- Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathologic review for clinicians. *Respir Med.* 2021;176:106239.
- Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: The case for colchicine. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2020;0:1-8.
- Gultekin, N, Kucukates, E. Microtubule inhibition therapy by colchicine in severe myocarditis especially caused by Epstein-Barr and cytomegalovirus co-infection during a two-year period: a novel therapeutic approach. *The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2014;64(12):1420-3.
- Spoto S, Valeriani E, Locorriere L, Anguissola GB, Pantano AL, Terracciani F, et al. Influenza B virus infection complicated by life-threatening pericarditis: A unique case-report and literature review. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):40.
- Ishizuka T, Hisada T, Monden T, Tsunekawa K, Iizuka K, Tsukagoshi H, et al. A case of non-specific interstitial pneumonia effectively treated with a combination of prednisolone and colchicine, in which granulation tissue was extensive. *Respirology.* 2005;10(4):541–4.
- Pereira EG, Guimarães TF, Bottino CB, D'Acri AM, Lima RB, Martins CJ. Sarcoidosis and chronic hepatitis C: Treatment with prednisone and colchicine. *An Bras Dermatol.* 2016;91(2):231–4.
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research.* 2020;126(10):1443–55.
- Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):240–73.
- Thompson MR, Kaminski JJ, Kurt-Jones EA, Fitzgerald KA. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. *Viruses.* 2011;3(6): 920–40.
- Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature.* 2012;481(7381):278–86.
- Lamkanfi M, Festjens N, Declercq W, Berghe T Vanden, Vandenaabeele P. Caspases in cell survival, proliferation and differentiation. *Cell Death Differ.* 2007;14:44–55.
- Castaño-Rodríguez C, Honrubia JM, Gutiérrez-Álvarez J, De-Diego ML, Nieto-Torres JL, Jiménez-Guardeño JM, et al. Role of severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporins E, 3a, and 8a in replication and pathogenesis. *MBio.* 2018 ;9(3): e02325-17
- Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302.
- Van De Veerndonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. Vol. 24, *Critical Care.* BioMed Central; 2020.
- Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillingier MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford);* 2018;57(1):4–11.
- Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use. *Current Pharmacology Reports.* Springer; 2020;6(4):137–45.
- Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2015;45(3) : 341-350.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein

- efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses*. 1998;51(5):377–80.
21. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994–1002.
  22. Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: A rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol*. 2008;153(6):1288–95.
  23. Ding AH, Porteu F, Sanchez E, Nathan CF. Downregulation of tumor necrosis factor receptors on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *J Exp Med*. 1990;171(3):715–27.
  24. Dupuis J, Sirois MG, Rhéaume E, Nguyen QT, Clavet-Lantier M-É, Brand G, et al. Colchicine reduces lung injury in experimental acute respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 2020;15(12):1-15.
  25. Ribeiro SA, Lopes C, Amaral R, Amaral A. The therapeutic potential of colchicine in the complications of COVID19. Could the immunometabolic properties of an old and cheap drug help? *Metab Open*. 2020;7:100045.
  26. Jackman RW, Rhoads MG, Cornwell E, Kandarian SC. Microtubule-mediated NF- $\kappa$ B activation in the TNF- $\alpha$  signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2009;315(19):3242–9.
  27. Richter M, Boldescu V, Graf D, Streicher F, Dimoglo A, Bartenschlager R, et al. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking of Combretastatin and Colchicine Derivatives and their hCE1-Activated Prodrugs as Antiviral Agents. *ChemMedChem*. 2019;14(4):469–83.
  28. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(4):635–64.
  29. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open*. 2020;3(6):e2013136.
  30. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021.01.26.21250494.
  31. Bourguiba R, Delplanque M, Vinit C, Savey L, Gâteau G, Hentgen V, et al. Clinical course of COVID-19 in a cohort of 342 familial Mediterranean fever patients with a long-term treatment by colchicine in a French endemic area. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:539-40.
  32. EU Clinical Trials Register (2020). Clinical trials for Colchicine [online]. Website: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Colchicine> [accessed 16 March 2021].
  33. Enter medicine name or company (2019). Colchicine 500 micrograms Tablets [online]. Website: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6415/smpc> [accessed 18 March 2021].
  34. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol f*. 2010;48(5):407–14.
  35. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019;8(6):786.
  36. BBC NEWS (2021) [online]. Website: <https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-51905372> [accessed 16 Mart 2021].
  37. Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: Should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedalscience*. 2020;14(3):1023.
  38. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020;8(4):e21.
  39. World Health Organization (WHO) (2020). The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19 [online] 19 April 2020. Website: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-\(nsaids\)-in-patients-with-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19) [accessed 20 March 2021].
  40. National Institute for Health and Care Excellence (2020). COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19 [online] 14 April 2020. Website: <https://www.nice.org.uk/advice/es23/resources/covid19-rapid-evidence-summary-acute-use-of-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-nsaids-for-people-with-or-at-risk-of-covid19-pdf-1158174128581>. [accessed 18 March 2021].
  41. European Society of Cardiology (2020). ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [online] 10 June 2020. Website: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> [accessed 21 March 2021].
  42. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1259.
  43. Park J, Lee SH, You SC, Kim J, Yang K. Non-steroidal anti-inflammatory agent use may not be associated with mortality of coronavirus disease 19. *Sci Rep*. 2021;11(1):5087.

# COVID-19 HASTALIĞINDA ANTI-SİTOKİN TEDAVİLER: IL-6 RESEPTÖR İNHİBİTÖRÜ (TOSİLİZUMAB) VE IL-1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ (ANAKİNRA)

ANTI-CYTOKINE TREATMENTS IN COVID-19 DISEASE: IL-6 RECEPTOR INHIBITOR (TOCILIZUMAB) AND IL-1 RECEPTOR ANTAGONIST (ANAKINRA)

Atalay DOĞRU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Isparta-Türkiye

**Cite this article as:** Doğru A. Anti-cytokine Treatments in Covid-19 Disease: IL-6 Receptor Inhibitor (Tocilizumab) and IL-1 Receptor Antagonist (Anakinra). Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):163-166.

## Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ilk kez Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktı ve büyük bir küresel salgına neden oldu. Tüm dünyada halk sağlığı için önemli bir problem haline geldi. Hastalık geçirenlerin büyük çoğunluğu iyi bir prognoza sahip olmasına rağmen bazı hastalarda özellikle akciğeri etkileyen makrofaj aktivasyonu sendromuna (MAS) neden olmaktadır. Hastalığı geçiren bireylerde beklenen inflamasyon yanıtından hiperinflamasyona geçişte sitokin artış hızı ve sitokin miktarının rolü olduğu bilinmektedir. MAS gelişen hasta grubunda mortalite oranları yüksek seyretmektedir ve hastaların klinik ve laboratuvar bulgularında kısa sürede ortaya çıkan değişiklikler görülmektedir. Bu nedenle dinamik bir tedavi süreci ihtiyacı vardır. Özellikle solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda glukokortikoid tedaviler önerilmektedir. Glukokortikoid yanıtı olmayan hastalarda anti-sitokin tedaviler gündeme gelmektedir. Anti-sitokin tedavilerden yararlanabilecek hasta grubunun doğru ve vaktinde tanımlanması, etkili ve güvenli bir tedavi planlanması açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Anakinra, Covid-19, Sitokin fırtınası, Tosilizumab,

## Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) first appeared in Wuhan, China in December 2019 and has caused a massive global pandemic. It has become an important problem for public health all over the world. Although the majority of those who suffer from the disease have a good prognosis, it causes macrophage activation syndrome (MAS) that affects the lung in some patients. It is known that the rate of cytokine increase and the amount of cytokines play a role in the transition from the expected inflammation response to hyperinflammation in individuals with the disease. Mortality rates are high in the patient group with MAS, and changes in the clinical and laboratory findings of the patient are observed in a short time. Therefore, a dynamic treatment process is needed. Glucocorticoid treatments are recommended, especially in patients who need respiratory support. Anti-cytokine treatments come into question in patients with no glucocorticoid response. It is important to identify the patient group who can benefit from anti-cytokine therapies correctly and on time, in order to plan an effective and safe treatment.

**Keywords:** Anakinra, Covid-19, Cytokine storm, Tocilizumab,

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: atalay\_dogru@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 23.04.2021• Kabul tarihi/Accepted Date: 15.04.2021

ORCID IDs of the authors: A.D. 0000-0002-9797-1182



## Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu korona virüsü 2 (SARS-CoV-2) ilk kez Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktı ve kısa sürede tüm dünyayı etkiledi. Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olan hastaların büyük çoğunluğu iyi bir prognoza sahip olmasına rağmen hastaların % 10 kadarında hastalığın başlangıcından sonraki 8-14 gün içinde akciğer hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve birden fazla organ tutulumu görülmektedir. Solunum yetmezliği gelişen bu şiddetli vakalarda, hiyalin membran oluşumu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mortaliteye yol açan yoğun bir sitokin salımı gibi bir dizi patolojik bulgu izlenmektedir. Sitokin fırtınası, ARDS' nin ve çoklu organ yetmezliğinin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilir ve hastalığın şiddetlenmesi sürecinde önemli bir rol oynar (1,2).

Hastalık üç faza bölünebilir: faz I (erken enfeksiyon), saptanabilir virüs içeren veya içermeyen asemptomatik evre; faz II (pulmoner), üst solunum yolu tutulumu olan şiddetli olmayan semptomatik faz; ve faz III (hiperinflamasyon), hipoksi ile ciddi, potansiyel olarak ölümcül bir hastalık, akciğerde 'buzlu cam' infiltrasyonları ve yüksek viral yük ile ARDS ye ilerleme. Hastalığın hiperinflamasyon fazına ilerlemesini virüs yükü ve yaş, cinsiyet, genetik yapı ve interferon yanıtı gibi konağa ait faktörler belirlemektedir (3). Hastalığı geçiren bireylerde beklenen inflamasyon yanıtından hiperinflamasyona geçişte sitokin artış hızı ve sitokin miktarının rolü olduğu bilinmektedir. Hastalarda ateşin devam etmesi, oksijen saturasyon düşüklüğü, ferritin yüksekliği, lenfopeni, d-dimer yüksekliği, interlökin 6 (IL-6) düzey yüksekliği, artış gösteren C-reaktif protein (CRP) değerleri ve karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) yükseklik hiperinflamasyon fazına geçişi düşündürmektedir (4). Sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) tedavisinde öncelikle glukokortikoid tedaviler önerilmektedir. Yeterli yanıt alınmadığında ise IL-6 reseptör inhibitörü, IL-1 reseptör antagonisti, Janus kinaz (JAK) enzimini inhibe eden ruxolitinib, barisitinib gibi tedaviler gündeme gelmektedir (5,6). T.C Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu tarafından Kasım 2020 tarihinde yayınlanan anti-sitokin tedavi önerilerinde COVID-19 ilişkili MAS tablosu gelişen hastalarda glukokortikoid tedavilere yeterli yanıt alınmadığında biyolojik tedavi kullanılmasının mümkün olabileceği belirtilmektedir (7).

### IL-6 Reseptör İnhibitörü (Tosilizumab)

Tosilizumab, IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş rekombinant humanize monoklonal antikordur. IL-6 reseptörüne bağlanarak IL-6' nın bağlanmasına engel

olur. Subkutan ve intravenöz kullanım yolu mevcuttur. İntravenöz kullanım için 80-200-400 mg halinde flakonları mevcuttur. Romatoloji pratiğinde 8 mg/kg/ay dozunda, maksimum 800 mg olacak şekilde kullanılır. Subkutan formu ise 162 mg hazır enjektör şeklindedir ve haftalık olarak kullanılır (8,9). Covid-19 bağlı hiperinflamasyonda intravenöz formu tercih edilmektedir. Emzirme ve hamilelik döneminde kullanılmamalıdır. Ateş ve akut faz yanıtını baskılamaktadır. Bu nedenle hastaların takibinde akut faz reaktanları değil hasta kliniği daha önemli hale gelmektedir. İlaç kullanımı öncesi hastanın hemogram, biyokimya, lipid profili ve hepatit serolojisi bakılmalıdır. Latent tüberküloz taraması ve bağırsak mukozaya yenilenmesinde IL-6' nın görev alması nedeniyle divertikül ve divertikülozis sorgusu daha çok romatoloji pratiğinde uzun dönem kullanım için önem kazanmaktadır. İlaça bağlı en sık görülen yan etki ise infeksiyonlardır. Karaciğer enzim yüksekliği, lipid profil bozuklukları, sitopeniler (nötropeni, trombositopeni) ve nadir olarak barsak perforasyonu görülebilmektedir. Tosilizumab IL-6 reseptörünü bloke etmesi nedeniyle ölçülen IL-6 değerleri yüksek saptanmaktadır. Bu yüksek serbest IL-6 düzeyleri reseptör bloke olması nedeniyle etkisizdir (10).

Covid-19 nedenli hiperinflamasyon-sitokin salınım sendromunda tosilizumab kullanımı CAR-T (chimeric antigen receptor) hücre sitokin salınım sendromunda kullanımı ile ilişkilidir. CAR-T hücreleri, genetik olarak tasarlanmış yapay T hücresi reseptörleridir. Tümör hücrelerini genellikle hematojen maligniteler (lenfoma) yok etmek için kullanılmaktadır. Bu tedavi döneminde sitokin salınım sendromu prevalansı % 58-93 (yaklaşık% 77) olarak görülmektedir ve sitokin salınım sendromu varlığı, CAR-T hücresi tedavisinin etkinliği ile yakından ilgilidir. Tedavi etkinliğini azaltmadan sitokin salınım sendromunu tosilizumab kullanılarak durdurulması Covid-19 hiperinflamasyonunda kullanılabileceğini düşündürmüştür (11).

Xiaoling Xu ve ark. Mayıs 2020 tarihinde yayınladığı 17 ağır, 4 kritik durumda toplam 21 hastanın dahil edildiği Çin kökenli çalışmada tosilizumab tedavisinin Covid-19 nedenli MAS tedavisinde mortaliteyi azaltan etkili bir tedavi seçeneği olduğu vurgulanmaktadır (12). Bu çalışmada hasta sayısının belirgin az olması nedeniyle tedavi etkinliğini değerlendirmek için yetersiz olduğu kanaati hakimdir. Meta-analizlere bakılacak olursa; 7 retrospektif çalışma ve 592 hastanın dahil edildiği 240 hastanın tosilizumab kullandığı meta-analizde tüm nedenlerle ölüm oranı tosilizumab ile %16,3, kontrol grubunda %24, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon oranları ise benzer olarak saptanmıştır. Tosilizumab kullanımının, COVID-19 vakaları için önerilmesi, randomize kontrollü çalışmalardan

yüksek kaliteli kanıtlar elde edilene kadar durdurulması gerektiği belirtilmiştir (13). Diğer bir meta-analizde ise mortalite oranlarını azalttığı fakat hastanede kalma ve hastalık şiddetine etkisi olmadı saptanmıştır (14). Literatürdeki meta-analizler Covid-19 bağlı MAS tedavisinde tosilizumab kullanımı ile ilgili olumlu ve olumsuz veriler içermektedir. Bu veriler ışığında ferritin yüksekliği, lenfopeni, yüksek seyreden CRP düzeyleri ve düşük prokalsitonin düzeyi olan hasta gruplarında tosilizumab kullanımının daha etkin olduğunu söyleyebiliriz (15,16,17,18,19). Stone ve ark yaptığı randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmaya 161' i tosilizumab kullanılan toplam 243 hasta dahil edilmiş ve tosilizumab kullanımının, Covid-19 ile hastanede yatan orta derecede hastalığı olan kişilerde entübasyon veya ölümü önlemede etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (20). Fakat bu yazıya Leaf ve ark, kendi 3924 hastalık çalışmalarını referans göstererek kritik derecede hasta popülasyonu yansıtmadığını belirterek eleştiride bulunmuştur (21,22). 249 tosilizumab kullanılan hastayı içeren EMPACTA çalışmasının sonuçlarında ise mekanik ventilasyon almayan, hastanede yatan Covid-19 pnömonisi olan hastalarda tosilizumab, mekanik ventilasyon veya ölüme ilerleme olasılığını azalttığı, ancak sağ kalımı iyileştirmediği saptandı (23).

### IL-1 Reseptör Antagonisti (Anakinra)

Anakinra, rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. 100 mg hazır enjektör şeklinde piyasada bulunmaktadır. Romatoloji pratiğinde tedavi dirençli ve komplike ailesel akdeniz ateşi, periyodik ateş sendromları, juvenil idiopatik artrit, erişkin still hastalığı, tedaviye dirençli gut ve idiopatik perikardit tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle 100 mg/gün dozunda subkutan olarak kullanılır. Fakat ihtiyaç halinde 2-10 mg/kg dozunda subkutan veya intravenöz olarak kullanılabilir. 4-6 saat gibi kısa bir yarılanma ömrü vardır. Kan beyin bariyerini geçebilir. Özellikle sinir sistemi tutulumu olan hastalıklarda bu durum bir avantajdır. Akut faz yanıtını bozmadığı için hastalığın takibinde CRP kullanılabilir. İlacın güvenlik profili diğer biyolojilere kıyasla daha iyidir. En sık karşılaşılan yan etki lokal cilt reaksiyonudur (24). Makrofaj aktivasyon sendromu tedavisinde kullanımına yönelik olumlu vaka bildirimleri ve çalışmalar mevcuttur. Shakoory ve ark yaptığı faz 3 çalışmada 763 hastalık MAS bulguları olan sepsis hastalarında IL-1 reseptör blokörü kullanımının etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir. Fakat alt grup analizlerinde hepatobiliyer disfonksiyon ve dissemine intravasküler koagülasyon olan hastalarda belirgin mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (25). Anakinra tedavisi ile özellikle romatolojik hasta grubunda ortaya çıkan MAS bulgularının düzelmesi bu tedavinin Covid-19 nedenli hiperinflamasyon/MAS' ta kullanıla-

bileceğini düşündürmüştür. Huet ve ark çalışmasında şiddetli bulguları olan Covid-19 hastalarında anakinra kullanımının hastaların ölüm ve mekanik ventilasyon ihtiyacını belirgin azalttığını gösterilmiştir (26). Başka bir covid-19' a bağlı hiperinflamasyon ve akut respiratuvar distres sendromu olan hastalarda yüksek doz anakinra kullanımı çalışmasında sağ kalma ve mekanik ventilasyonsuz sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (27). Bu çalışmaların tersine anakinra kullanımının Covid-19 nedenli hafif-orta şiddetli pnömoni hastalarında non-invaziv veya mekanik ventilasyon ihtiyacını veya ölümü azaltmada etkili olmadığını gösterilen çalışmalar mevcuttur (28).

### Sonuç

Anti-sitokin tedavilerden yararlanabilecek hasta grubunun doğru ve vaktinde tanımlanması, etkili ve güvenli bir tedavi planlanması açısından önem taşımaktadır. Doğru hasta grubunu yani covid-19 sitokin fırtınası gelişecek hasta grubunu tahmin etmeye yönelik kriter setleri hazırlanmıştır. Günlük pratik ile uyumlu ve kullanışlı olanlarında ateşin 38 °C üzerinde seyretmesi, hiperferritinemi, sitopenilerin görülmesi, D-dimer yüksekliği, hepatik hasar göstergelerinin yükselmesi ve sitokin düzey yüksekliği kriterleri mevcuttur (29,30). Fakat T.C Sağlık Bakanlığı önerilerinde de bulunan kesitsel verilerin değil ardışık ölçümlerin dikkate alınması (saatler-günler aralığında) ve bu durumun birçok bilim dalının (Enfeksiyon hastalıkları-Göğüs hastalıkları-İç Hastalıkları vs) içerisinde olduğu dinamik bir süreç olduğu unutulmamalıdır. Alveol hasarı ilerlemeden anti-sitokin tedavilerinin verilmesi gerektiği ve sitokin fırtınası bulguları oturduktan sonra bu durumu kontrol altına almanın güç olduğu akıldaki bulundurulmalıdır.

### Kaynaklar

1. Lai C.-C, Shih T.-P, Ko W.-C, Tang H.-J, Hsueh P.-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(3):105924.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London England)* 2020;395(10223):497-506.
3. Siddiqi H.K, Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7.
4. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, 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.
5. Ouédraogo DD, Tiendrébéogo WJS, Kaboré F, Ntsiba H. COVID-19, chronic inflammatory rheumatic disease and anti-rheumatic treatments. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2069-75.
6. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.*

- 2020;39(7):2085-94.
7. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Anti sitokin- Antiinflamatuvar tedaviler, koagulopati yönetimi. 7 Kasım 2020.
  8. Okuda Y. Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics* 2008; 2:75.
  9. Scott L. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77:1865-79.
  10. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(9):1972-88.
  11. Maus M, Levine B. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. *Oncologist* 2016;21(5):608-17.
  12. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5.
  13. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC, Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(3):106103.
  14. Hariyanto TI, Hardyson W, Kurniawan A. Efficacy and Safety of Tocilizumab for Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Res (Stuttg)*. 2021 Jan 5. doi: 10.1055/a-1336-2371.
  15. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):215-27.
  16. Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, Gajendran M, Sridharan G, Goyal H. Addition of Tocilizumab to the Standard of Care Reduces Mortality in Severe COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:586221.
  17. Zhao J, Cui W, Tian BP. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020;24(1):524.
  18. Kotak S, Khatri M, Malik M, Malik M, Hassan W, Amjad A, et al. Use of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. *Cureus*. 2020;12(10):e10869.
  19. Mojtavavi H, Saghzadeh A, Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Cytokine Netw* 2020;31(2):44-9.
  20. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-44.
  21. Leaf DE, Gupta S, Wang W. Tocilizumab in Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(1):86-7.
  22. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41-51.
  23. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30.
  24. Anakinra. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised December 2012. US FDA.
  25. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-81.
  26. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):393-400.
  27. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):325-31.
  28. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):295-304.
  29. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, Hoda D, Hunter B, Silver A, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(12):754-63.
  30. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, Fleece D, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):88-95.

# COVID-19 AND THE NERVOUS SYSTEM

## COVID-19 VE SİNİR SİSTEMİ

Müjgan ARSLAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Nörolojisi Bölümü

**Cite this article as:** Arslan M. COVID-19 and the Nervous System. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):167-169.

### Öz

Nörolojik komplikasyonlar, COVID-19 pandemisinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Birçok hastada solunum yetmezliği dışında; baş ağrısı, baş dönmesi, koku-tat duyusunda azalma, akut serebrovasküler hastalık, ensefalopati, ensefalit tablosu gibi nörolojik bulgular görülmektedir. Bu komplikasyonlar, virüs kaynaklı hiperinflamasyon ve hiperkoagülasyon, merkezi sinir sisteminin doğrudan virüs ile enfeksiyonu ve postenfeksiyöz immün aracılı süreçler gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır. COVID-19 pandemisi sırasında, spesifik olan veya olmayan nörolojik bulgularla başvuran hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu mutlaka hatırlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, nörolojik bulgular, pandemi.

### Abstract

Neurologic complications are a significant cause of morbidity and mortality during the COVID-19 pandemic. Besides respiratory diseases, neurological manifestations such as headache, dizziness, hyposmia, hypogeusia, acute cerebrovascular disease, encephalopathy, encephalitis are common. These complications may result from various mechanisms; virus-induced hyperinflammation and hypercoagulable states, a direct viral effect on the central nervous system, and post-infectious autoimmunity. We must keep in mind diagnosing SARS-CoV-2 infection when patients present with specific or non-specific neurological symptoms during the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** COVID-19, neurologic manifestations, pandemic.

### Introduction

Coronaviruses are RNA viruses. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is a beta coronavirus that causes symptoms known as coronavirus disease (COVID-19) (1). These viruses primarily target the human respiratory system, but multiple systems can be affected (1,2). Neurologic manifestations are the combination of non-specific systemic disease complications, direct viral infection effects, and inflammation on the nervous system and vasculature (3-7).

### Pathogenesis

The spike protein of the virus plays the most critical role in the COVID-19 pathogenesis. The binding of SARS-CoV-2 to angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is crucial in pathophysiology. The immune response can be adaptive (attacking and inactivating the virus) or maladaptive (inducing a massive immune reaction). After binding ACE2, the virus triggers a cytokine storm, with the enormous release of pro-inflammatory agents that increase vascular permeability and edema. The cytokine storm also triggers hypercoagulation cascades that cause

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: mujganarslan@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 06.04.2021• Kabul tarihi/Accepted Date: 16.04.2021

ORCID IDs of the authors: M.A. 0000-0002-0486-3431

thromboembolism. Hyperactivation of inflammatory markers, vascular injury, and hypercoagulability contribute to multiorgan failure and multiple neurological conditions (5,7). Glial cells and neurons have ACE2 receptors, making the brain a target of COVID-19 (8-10,14).

### **Mechanisms of Neuroinvasion**

The central nervous system is a highly protected organ; however, viruses can still enter the central nervous system (CNS). The virus can infect the CNS either by transsynaptic transfer across infected neurons, entry via the olfactory nerve, infection of vascular endothelium, or leukocyte migration across the blood-brain barrier (BBB). Once the virus invades the CNS, the first line of defense is microglia activation that triggers the neuroinflammatory events. Neuroinflammation causes secondary damage by secretion of cytokines, neurotrophic factors, and proteases. Microglia may serve up neuroprotection or trigger neurodegeneration depending on the interplay between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines released (5,7,9,10,13,14).

### **Neurologic Manifestations**

Neurologic manifestations can result in a direct viral effect on the nervous system, secondary effect of systemic inflammatory responses triggered by infection, secondary effect associated with the vascular and prothrombotic impact of the virus on the vasculature, para-infectious or post-infectious autoimmune response, related therapies, and recovery.

The incidence of neurological complications is about 37%. The neurological manifestations could be central and peripheral. The most common central neurologic manifestations in COVID-19 are headaches, dizziness, anosmia, ageusia, cerebrovascular events, consciousness changes, seizure, gait difficulties, encephalitis, encephalopathy. Peripheral disorders include isolated cranial nerve dysfunction, neuropathies, and myositis-like muscle injury (3,4,6,7).

### **Central Nervous System Manifestations**

#### *Headache/dizziness*

One of the most common manifestations in patients is headache. The release of cytokines that triggers nociceptive sensory neurons or secondary events such as encephalitis, vasculitis, intracranial hypertension may explain the pathophysiology (2,4).

#### *Encephalopathy*

Encephalopathy is frequently reported. The

mechanisms are multifactorial and include hypoxic respiratory distress, severe systemic inflammation, cytokine storm, sepsis with multiorgan failure, toxic-metabolic disturbances, and side effects caused by medication. The virus causes an immune-mediated rather than a direct viral encephalopathy. The activation of cytokines causes injury to the BBB, resulting in the cytokine penetration into the brain parenchyma (9,10).

#### *Menengitis/Encephalitis*

The direct infection of the brain results in acute encephalitis/meningitis. The direct effect of the virus or the host's immune response can damage the brain (11,12).

#### *Seizure*

Epileptic seizures occur as acutely symptomatic seizures due to primary CNS involvement and secondary CNS damage. CNS inflammation and excessive cytokine release can lower the seizure threshold and support epileptogenesis (3,6,9,10).

#### *Cerebrovascular Events*

Ischemic stroke is another manifestation of COVID-19 infection. Hyper-inflammation-mediated endotheliopathy and consumption hypercoagulopathy are often implicated. Hypercoagulopathy is related to sepsis, cytokine release, or immune system dysregulation. The crosstalk between systemic inflammation, endothelial dysfunction, and coagulation cascades plays a vital role in the thromboembolic events' pathogenesis (15-17).

S protein can reduce the expression/function of ACE2 proteins, which leads to uncontrolled hypertension and cerebral hemorrhage. If SARS-CoV-2 spreads within the cerebral microvasculature, damage to the capillary endothelial cells may result in a tear of the vasculature, causing parenchymal bleeding. The patients may have both thrombocytopenia and coagulopathy, leading to secondary brain parenchymal hemorrhage (15-19).

### **Peripheral Nervous System Manifestations**

#### *Anosmia And Ageusia*

Smell and taste disorders are common, mainly in mild cases, and can be the first symptoms of a COVID-19 disease. They occur due to the nasal and oral mucosa epithelial cells infection. Parosmias may also occur during the illness and the regeneration phase (6,20,21).

#### *Bell's palsy*

Facial nerve involvement is also known (22,23).

## Skeletal Muscle Manifestations

### Myalgia/myositis

Myalgia and fatigue are common skeletal muscle symptoms of the disease (22).

## Post-infectious CNS autoimmunity

### Guillain-Barre Syndrome

Some cases of Guillain-Barré Syndrome (GBS) are reported in COVID-19 disease. The postinfectious mechanisms can be accepted, although the latency between the initial symptoms of the disease and the GBS occurrence appears very short. The complaints range from mild sensitive deficits to severe tetraparesis. There was no association between the severity of the disease and the occurrence/course of GBS (24-25).

### Acute Necrotizing Encephalomyelitis

It is a post-infectious CNS autoimmune disorder defined by acute reduced consciousness and neurological decline following viral infections causing severe neurological disability and mortality (20).

### Acute Disseminated Encephalomyelitis

This is an immune-mediated demyelinating disorder that occurs as a rare complication following the infection (20).

## Conclusion

COVID-19 is frequently associated with neurological complications. We must keep in mind diagnosing SARS-CoV-2 infection when patients present with specific or nonspecific neurological symptoms during the pandemic. Respiratory symptoms are the primary reported diagnostic criteria used in COVID-19 disease. Still, we should be aware of these neurological manifestations, representing themselves even in the absence of prominent respiratory symptoms.

## References

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433.
- 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.
- Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of Coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020.12(3):e7352.
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020;92(7):699–702
- Baig A, 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.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020:e201127.
- Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020.
- Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9:45.
- Michalíková A, Bhide K, Bhide M, Kováč A. How viruses infiltrate the central nervous system. *Acta Virol.* 2017;61:393–400.
- DosSantos MF, Devalle S, Aran V, et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: a review. *Front Neuroanat.* 2020;14.
- Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020.
- Moriguchi T. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020. 94:55–58
- Saitgareeva AR, Bulygin KV, Gareev IF, Beylerli OA, Akhmadeeva LR. The role of microglia in the development of neurodegeneration. *Neurol Sci* 2020.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4.
- Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective. *Obs Study.* 2020.
- Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbuos M, Gommers D, Kant K. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;S0049-3848(20):30120–30121.
- Connors J, Levy J. Thromboinflammation and hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–8.
- Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020.
- Zhou WUL, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res.* 2014;9:101-110.
- Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020.
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020
- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;10(5):383–4.



# COVID-19 VE DİABETES MELLİTUS YÖNETİMİ

## COVID-19 AND DIABETES MELLITUS MANAGEMENT

Hakan KORKMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

**Cite this article as:** Korkmaz H. COVID-19 and Diabetes Mellitus Management. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):171-175.

### Öz

Diyabetik hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu daha şiddetli seyretmekte, hastalığa bağlı yoğun bakım ihtiyaçları ve mortalite daha sık görülmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2), SARS-CoV-2'nin ana reseptörüdür. Diyabetli hastaların akciğerlerinde ACE2 ifadesinin artması ve hiperglisemi ile bu reseptörlerin glikozillenmesi onları COVID-19'a daha duyarlı hale getirir. Bununla birlikte akut veya kronik hiperglisemi doğal ve edinsel bağışıklık fonksiyonunu bozarak diyabetli hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun ağır geçirilmesine katkıda bulunur. SARS-CoV-2 yeni diyabet olgularının gelişmesine neden olabileceği ve tip 1 diyabet sıklığında artışa yol açacağı da düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda COVID-19 prognozunu iyileştirmede glisemik kontrolün sağlanması önemlidir. Glisemik regülasyonun sağlanması ile mortalitede önemli azalmalar sağlamaktadır. Solunum sıkıntısı olan ciddi hastalar ve kritik COVID-19 olgularında insülin tedavisi tercih edilmelidir. Hafif semptomatik veya asemptomatik bireylerde glisemik kontrol sağlanmışsa mevcut tedavisine devam edilir. Bu hastalarda oral antidiyabetik tedavilerin kesilmesine gerek yoktur. Glisemik kontrol sağlanamamışsa güncel diyabet tedavi kılavuzlarına göre tedavileri yoğunlaştırılır. COVID-19 tedavisinde kullanılan deksametazon ve remdesivir tedavilerinin glisemik kontrolü bozabileceği öngörülerek antidiyabetik tedavi revizyonu yapılmalıdır. Diyabetli COVID-19 olgularında kan şekeri hedeflerini 140-180 mg/dl arasında tutmalı, hipoglisemi riski olmayanlarda alt sınır 110 mg/dl'ye düşürülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Antidiyabetik ilaçlar, COVID-19, Diyabet

### Abstract

SARS-CoV-2 infection has a more severe course in diabetic patients, intensive care needs and mortality related to the disease are more common in these patients. Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) is the main receptor of SARS-CoV-2. Increased ACE2 expression in the lungs of diabetic patients and glycolysis of these receptors with hyperglycemia make them more susceptible to COVID-19. In addition, acute or chronic hyperglycemia contributes to the severity of COVID-19 infection in patients with diabetes by impairing innate and acquired immune function. It is also thought that SARS-CoV-2 may cause the development of new diabetes cases and lead to an increase in the frequency of type 1 diabetes. Providing glycemic control is important in improving the prognosis of COVID-19 in diabetic patients. It provides significant reductions in mortality rates by providing glycemic regulation. Insulin therapy should be preferred in severe patients with respiratory distress and in critical COVID-19 cases. If glycemic control is achieved in mildly symptomatic or asymptomatic individuals, current treatment is continued. There is no need to discontinue oral antidiabetic therapies in these patients. If glycemic control cannot be achieved, their treatments are intensified according to the current diabetes treatment guidelines. Antidiabetic treatment revision should be made considering that dexamethasone and remdesivir treatments used in the treatment

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** drhorkmaz@yahoo.com.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 29.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** H.K. 0000-0001-5066-6335



of COVID-19 may impair glycemic control. Blood glucose targets should be between 140-180 mg/dl in diabetic COVID-19 cases, and the lower limit can be

reduced to 110 mg/dl in those who do not have hypoglycemia risk.

**Keywords:** Antidiabetic drugs, COVID-19, Diabetes

## Giriş

Diyabet, toplumlarda ağır bir yük oluşturan en büyük küresel halk sağlığı sorunlarından biridir. Son yıllarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda diyabet prevalansı artmıştır (1). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2019 verilerine göre dünya çapında 463 milyon yetişkinde diyabet olduğu tahmin edilmektedir (2).

Diabetes mellitus (DM), COVID-19 hastalarında en sık görülen komorbiditelerden biridir. Gözlemsel çalışmalar COVID-19'lu hastalarda diyabet prevalansının genel popülasyonda ki diyabet prevalansından çok farklı olmadığını gösterdi (3). Ancak diyabetik bireylerde özellikle de kontrolsüz hiperglisemisi olanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun daha ciddi seyrettiği ve yoğun bakım ünitelerine yatış, mekanik ventilatör ihtiyacı ve ölüm gibi kötü sonuçların daha çok görüldüğü dikkat çekti (4, 5). Diyabetli COVID-19 hastalarının ölüm oranlarının diyabeti olmayanlara göre % 50 daha fazla olduğunu görülmektedir (6). Glisemik regülasyonun sağlanması ile mortalite oranlarında önemli azalmalar sağlanmıştır (7).

Diyabetin SARS-CoV-2 enfeksiyonu üzerindeki rolüne ilişkin verilerin büyük çoğunluğunun patogenetik çıkarım yapmamıza imkan vermeyen gözlemsel çalışmalar olduğu için diyabetli kişilerde COVID-19'un ciddi enfeksiyon ve ölüm riskini artırma nedeni tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte bazı potansiyel mekanizmalar ileri sürülmektedir.

## Hipergliseminin COVID-19 Seyrini Değiştirmesinde Potansiyel Mekanizmalar

### 1. Epitel hücreleri ACE2 reseptör ifadesi ve ACE2 reseptör glikolizasyonunda ki artış

Şiddetli akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) yol açtığı bilinen SARS-CoV-2'nin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü aracılığıyla epitel hücre yüzeylerine bağlanarak enfekte ettiği artık iyi bilinmektedir. Diyabetli hastalarda hücre zarındaki ACE2 reseptör seviyesindeki artış virüsün hücrelere girişini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca hiperglisemi ile bu reseptörün glikolizasyonun artması viral girişi daha da artırmaktadır (8, 9).

### 2. Furin artışı

Protein konvertaz subtilisin/keksin ailesine (PCSK) ait olan tip-1 membrana bağlı bir proteaz olan furin, koronavirüslerin hücreye girişinde rol oynar. Diyabet hastalarında furin artışının viral replikasyonu kolaylaştırdığı bildirilmektedir (10).

### 3. İmmün yanıt bozukluğu ve hiperinflamatuvar yanıtta artış

DM, hem doğal gelen hem de edinsel bağışıklık sistemlerini değiştirerek enfeksiyona yatkınlığı artırır (11). Diyabetli hastalar gecikmiş Th1 hücre aracılı bağışıklık ve geç abartılı bir Th17 cevabı ile karakterize bozulmuş bir edinsel bağışıklık yanıtına sahiptir (12). Akut hiperglisemi durumunda proinflamatuvar sitokinler olan interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve tümör nekrotizan faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sekresyonunda artışlar olmaktadır (11, 13). Sitokin fırtınası, yüksek seviyede sitokinlerin kontrolsüz salınması durumudur. Diyabetik kişilerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu agresif inflamatuvar tepkiye yol açmaktadır. Hiperglisemi inflamatuvar makrofajları (M1) artırabilir. T hücrelerinin ve makrofajların düzenliliği sitokin ve kemokinlerin artışına neden olarak sitokin fırtınası tetkikler (14).

### COVID-19 ve Diyabet Gelişimi

SARS-CoV-2 sadece diyabet kontrolünü bozmakla kalmayıp bazı yeni diyabet vakalarının gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. Bu durum SARS-CoV-1'de gösterilmiştir (15). Bu bağlamda virüsün  $\beta$  hücresinin insülin sekresyonunu bozduğu bildirilmektedir (16). Pankreas adacık hücrelerinin ACE2 reseptörü eksprese ettiği ve SARS-CoV-1 virüsünün bu reseptörü aracılığıyla hücrelere girerek hücrelere zarar verdiği ve yeni diyabet olgularının gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (17, 18). COVID-19 hastalarında pankreas hasarının olduğuna dair yeterli bir kanıt olmadığından dolayı SARS-CoV-2 virüsünün  $\beta$  hücrelerini enfekte ettiğini söylemek şu an için erkendir.

Coxsackie B, enterovirüs, kızamıkçık, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü ve su çiçeği gibi birçok virüs tip 1 diyabet gelişiminde rol oynamaktadır (19). Bununla birlikte koronavirüsle solunum yolu enfeksiyonlarının da tip 1 diyabet patogeneziinde yer aldığı bilinmektedir. Bu nedenle önümüzdeki dönemde COVID-19 hastalığına bağlı tip 1 diyabet sıklığında artış olabileceği yönünde varsayımlar vardır (20, 21).

Prediyaetik bireylerde COVID-19 enfeksiyonun kendisi veya hastalığının tedavisi için kullanılan ilaçların diyabet gelişimini tetikleyebileceği unutulmamalıdır. Glukokortikoidler oldukça etkili antiinflatuar ilaçlardır. Buların suprafizyolojik dozlarda verilmesi glukoz intoleransı ve diyabet gelişimine neden olduğu iyi bilinmektedir (22). Bununla birlikte SARS-CoV-2 virüsü tedavisinde kullanılan lopinavir ve ritonavirin insülin direncini artırıp glisemik kontrolde bozulmaya yol açtığı da gösterilmiştir (23).

### COVID-19 ve Tip 2 DM Tedavi Yönetimi

Diyabet yönetiminin temel taşlarından biri optimal yaşam tarzı değişikliklerine uyulmasıdır. Bu bağlamda tüm diyabetik bireylerin tıbbi beslenme ve egzersiz tedavilerini uygulamaları önemlidir. Bununla birlikte, pandemi süresince SARS-CoV-2 virüsünün bulaşını engellemek için yapılan sosyal izolasyonun COVID-19 hastalığını kontrol altına almada çok etkili olmasına rağmen bunun fiziksel aktiviteyi azalttığı ve paketlenmiş gıdaların tüketiminde artışa yol açtığı görülmüştür. Pandemi sürecinde diyabetik hastalara sağlıklı beslenme ve egzersizin önemini vurgulanması daha da önem kazanmıştır (24).

Diyabetik bireylerde COVID-19 gelişmesi durumunda sıkı glisemik kontrolün sağlamak için kan şekeri düzeylerinin yakından takip edilmelidir. Hastaların klinik durumlarına göre antidiyabetik tedavi seçimi Tablo 1'de özetlenmiştir. Hafif semptomatik veya asemptomatik bireylerde glisemik kontrol sağlanmışsa kullanmakta oldukları oral antidiyabetik ilaçlarda değişiklik yapmaya gerek yoktur. Glisemik kontrol sağlanamamışsa güncel diyabet tedavi kılavuzlarına göre medikal tedavi yoğunlaştırılması yapılır. Solunum sıkıntısı olan veya oral alımı çok kötü olan veya mekanik ventilasyon uygulanan diyabetik hastalarda kullanmakta oldukları oral antidiyabetik tedaviler kesilerek insülin tedavisine geçilir. İnsülin kullanan hastalarda klinik durumlarında göre insülin tedavi rejimi belirlenir. Oral

alımı olmayan kritik hastalarda insülin infüzyon tedavisi tercih edilmelidir (25).

### İnsülin Dışındaki Antidiyabetiklerin COVID-19 Diyabetik Hastalarda Kullanımı

**Metformin:** Karaciğerde AMP kinazı aktive etmektedir. AMP kinaz aktivasyonu ACE2 reseptöründe fosforilasyona yol açar (26). Bu tür değişiklikler SARS-CoV-2'nin bağlanmasını azaltabilir. Ayrıca metforminin antiproliferatif ve immünomodülatör etkilere sahip olduğu ve fare modellerinde pnömonide koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (27). Retrospektif bir çalışmada diyabetik COVID-19 hastalarında metformin kullanımının ARDS görülme riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle diyabetli bir kişiye COVID-19 bulaştığında metformin kullanımı kontrendike olmadığı gibi faydalı bile olabileceği görüşü hakimdir (28).

**Thiazolidinedion:** Bu grupta kullanımda olan tek ilaç pioglitazondur. Karaciğer, yağ ve iskelet kas hücrelerinde insülin duyarlılığının artmasına neden olan nükleer reseptörleri (peroksizom proliferatör-aktive edici gamma-reseptör) aktive ederek etki gösterir (29). Glikoz düşürücü etkilerine ek olarak, thiazolidinedionların immünomodülatör etkileri de gösterilmiştir (30). Monosit ve makrofajlara etki ederek TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 sekresyonunu azaltmaktadırlar. Bu nedenle COVID-19 geçiren diyabetik bireylerde bu ilacın potansiyel bir faydası olabileceği düşünülmektedir (31).

**Sulfonilüre:** Bu ilaçların hipoglisemi riski mevcuttur. Özellikle oral alımı kötü kritik hastalarda bu ilacın devam edilmesi hipoglisemi riskini artırabilir. Hipoglisemi riski en düşük olan gliklazid'tir (32). Ek olarak COVID-19 kalp hasarına neden olabileceğinden pankreas reseptörüne seçici bağlanan gliklazid ve glimeprid gibi yeni kuşak sulfonilüreler daha güvenli olabilir (33).

Tablo 1

Diyabetik COVID-19 Hastalarında Klinik Durumlarına Göre Antidiyabetik Tedavi Planı

COVID-19 Klinik Durum	Öneri
Asemptomatik veya Hafif semptomatik	Kan şekeri regüle ise mevcut tedaviye devam
	Kan şekeri regüle değilse güncel tedavi rehberine göre tedaviyi yoğunlaştır
Solunum sıkıntısı mevcut	OAD kes, insülin başla (tercihen bazal bolus insülin tedavi rejimi)
Oral alımı bozuk veya Kritik Hasta	İnsülin infüzyon tedavisi başla

OAD, Oral antidiyabetik

**Sodyum glukoz ko-transporter-2 inhibitörü:** Renal proksimal tübüllerde sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) reseptörlerini bloke ederek glomerüllerinden filtre edilen glukozun yeniden absorbe edilmesini engellemekte ve idrarla glukoz atılımını artırmaktadırlar. Böylece insülden bağımsız olarak kan şekerini düşürürler. SGLT2 inhibitörlerinin kardiy ve renoprotektif etkilere sahip olduğu bilinmektedir (34, 35). Ayrıca laktat konsantrasyonlarını artırıp intraselüler pH'ı azaltarak viral yükü azaltabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle COVID-19 hastaları için faydalı olabilir (36). Bu ilaçları kullanırken dikkatli olunmalıdır. Öglisemik ketoasidozu gelişimini engellemek için yeterli hidrasyon ve yeterli insülinizasyon sağlanmasına dikkat edilmelidir (37).

**DPP-4 inhibitörü:** İncretin hormonlar olan gastrik inhibitör polipeptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1'i (GLP-1) parçalayan DPP4'ü inhibe ederek endojen inkrerin hormon düzeyini artırmaktadırlar. Bu hormonlar, glikoza bağlı insülin salınımını uyararak önemli bir hipoglisemi riski oluşturmaksızın kan şekerini düşürür. Ayrıca yan etki potansiyeli düşük olup iyi tolere edilirler (38). Deneysel çalışmalar bu ilaçların inflamatuvar yanıtı azalttığını göstermiştir (39). Ek olarak son veriler DPP4 inhibitörlerinin SARS-CoV-2 spike reseptörlerine biyoinformatik bir afinite gösterdiği, bu nedenle bu ilaçların virüsün reseptöre bağlanmasını engelleme potansiyellerinin olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle DPP4 inhibitörlerinin diyabeti olan COVID-19 olgularında faydalı olacağı düşünülmektedir (40, 41).

**GLP-1 reseptör agonisti:** GLP-1 reseptör agonistleri glukoz bağımlı insülin salınımını artırıp glukagon salınımını inhibe ederek kan şekerini düşürürler. Hipoglisemi riskleri oldukça düşüktür. Ek olarak, gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltmaya yardımcı olurlar. Bu nedenle aşırı kilolu diyabetik hastalarda oldukça faydalı olmaktadır (42). Ayrıca, kardiy- ve renoprotektif yararlarının olması nedeniyle COVID-19'lu hastalar için faydalı olabilir (43, 44). Tip 2 diyabetik hastalarda TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 konsantrasyonlarında azalmaya neden olarak antiinflamatuvar etkiye neden olurlar. Bu ilaçların iştah baskılayıcı özelliklerinden dolayı oral alımı bozuk COVID-19 hastalarında kullanımlarında dikkatli olunmalıdır (45).

### Kan Glukoz Hedefleri

SARS-CoV-2 ile enfekte diyabetik hastalar için en iyi glisemik hedefleri belirlemek amacıyla sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Çin'in Hubei kentinden yapılan retrospektif bir çalışmada hedef glukoz düzeyleri 180 mg/dl altında tutmanın mortaliteyi azalttığı ve daha az ARDS, akut kalp ve böbrek hasarı, septik şok ve

dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile sonuçlandığı raporlandı (46). NICE-SUGAR çalışmasında kritik hastalarda hedef glukoz düzeyi <180 mg/dl belirlenen hastalarda daha yoğun glisemik kontrol (81-108 mg/dl) sağlanan hastalara göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (47). Bu nedenle, yatarak tedavi gören hastalarda kan şekeri >180 mg/dl ise insülin tedavisi başlanmalıdır. Genel olarak glisemik hedefin 140-180 mg/dl arasında alınması önerilir. Ancak hipoglisemi riski olmayan hastalarda glisemik hedef 110 mg/dl'ye kadar düşürülebilir (11, 48). İntravenöz insülin infüzyonu alan hastalarda kan şekeri izlemi saatlik veya iki saatte bir yapılırken subkutan insülin alan hastalarda günlük 7 ölçüm şeklinde yapılır. Hasta kan şekeri ölçümlerini telefonla ileterek gerekli işlemler yapılabilir. Sağlık personelinin temasını azaltmak amacıyla kritik hasta dışındaki kendi ölçebilecek durumda olan kişilere bir glukoz ölçüm cihazı verilerek kendi kendine izleme öğretilir.

### Sonuç

COVID-19 küresel salgını, özellikle diyabetli hastalar için önemli sağlık tehlikeleri oluşturmaktadır. Bununla birlikte pankreasın  $\beta$  hücrelerinde ACE2'ye bağlanarak diyabetojenik bir etken görevi görebilir. Diyabetik hastalarda COVID-19 prognozunu iyileştirmede uygun antidiyabetik tedavinin planlanması ve glisemik kontrolün sağlanması önemlidir. Hiperglisemi, daha kötü sonuçlar ve mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. İdeal glisemik hedef 140-180 mg/dl arası kabul edilir. Hipoglisemi riski olmayanlarda alt sınır 110 mg/dl alınabilir.

### Kaynaklar

1. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. 2020;10(1):14790.
2. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. <https://www.diabetesatlas.org/en>
3. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(6):867-9.
4. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrachi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108185.
5. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: a single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(8):1443-54.
6. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020;395:1225-8.
7. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-77.e3.

8. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic. *J. Med. Virol.* 2020;92(7):770–5.
9. Liu W, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. 2020. Doi:10.26434/chemrxiv.12120912.
10. Fernandez C, Rysa J, Almgren P, Nilsson J, Engstrom G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med.* 2018;284(4):377–87
11. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci.* 2016;351(2):201-11.
12. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology.* 2015;144(2):171-85.
13. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
14. Wang J, Meng W. COVID-19 and diabetes: the contributions of hyperglycemia. *J Mol Cell Biol.* 2021;12(12):958-62.
15. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P. New-onset diabetes in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(8):789–90.
16. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108166
17. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9610
18. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193–9.
19. Jaeckel E, Manns M, von Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:7–25.
20. Soliman AT, Al-Amri M, Alleethy K, Alaaraj N, Hamed N, De Sanctis V. Newly-onset type 1 diabetes mellitus precipitated by COVID-19 in an 8-month-old infant. *Acta Biomed.* 2020;91(3):ahead of print. doi: 10.23750/abm.v91i3.10074.
21. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 14. basım Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu.2020.
22. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96(1):23-43.
23. Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS.* 2004;18(16):2137-44.
24. Futatsugi H, Iwabu M, Okada-Iwabuchi M, Okamoto K, Amano Y, Morizaki Y, et al. Blood Glucose Control Strategy for Type 2 Diabetes Patients With COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:593061. doi: 10.3389/fcvm.2020.593061
25. Muniangi-Muhitu H, Akalestou E, Salem V, Misra S, Oliver NS, Rutter GA. Covid-19 and Diabetes: A Complex Bidirectional Relationship. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:582936.
26. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complications.* 2020 Sep;34(9):107637
27. Kajiwaru C, Kusaka Y, Kimura S, Yamaguchi T. Metformin mediates protection against Legionella pneumonia through activation of AMPK and mitochondrial reactive oxygen species. *J Immunol.* 2018;200(2):623–31.
28. Jiang N, Chen Z, Liu L, Yin X, Yang H, Tan X, et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;173:108619.
29. Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantha Kumar BR, Chandrasekar MJN. Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorg Chem.* 2018;77:548-67.
30. Ciavarella C, Motta I, Valente S, Pasquinelli G. Pharmacological (or Synthetic) and Nutritional Agonists of PPAR- $\gamma$  as Candidates for Cytokine Storm Modulation in COVID-19 Disease. *Molecules.* 2020;25(9):2076.
31. Chen Y, Niu Z, Cui J, Shen P. The inhibitory effect of troglitazone on macrophage differentiation mediated by repressing NF- $\kappa$ B activation independently of PPAR $\gamma$  2014;10(3):261–8.
32. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(1):11-22.
33. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4993–5002.
34. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17.
35. Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med.* 2019;131(1):31-42
36. Cure E, Cumhur Cure M. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):405–6
37. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med.* 2018;130(1):72-82
38. Doupis J, Veves A. DPP4 inhibitors: a new approach in diabetes treatment. *Adv Ther.* 2008;25(7):627-43
39. Higashijima Y, Tanaka T, Yamaguchi J, Tanaka S, Nangaku M. Anti-inflammatory role of DPP-4 inhibitors in a nondiabetic model of glomerular injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(8):F878-87.
40. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol.* 2020;57(7):779-83.
41. Li Y, Zhang Z, Yang L, Lian X, Xie Y, Li S, et al. The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *iScience.* 2020;23(8):101400
42. Brunton SA, Wysham CH. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: role and clinical experience to date. *Postgrad Med.* 2020;132(sup2):3-14.
43. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(2):105-13.
44. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-85.
45. Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):23
46. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-77.e3.
47. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
48. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S193-S202.



# COVID-19'UN ÇOCUK YOĞUN BAKIMDA İZLEMİ

## MONITORING OF COVID19 IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Nagehan ASLAN<sup>1</sup>, Erhan BERK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Malatya Turgut Özal Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

<sup>2</sup>Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Cite this article as:** Aslan N, Berk E. Monitoring of COVID19 in Pediatric Intensive Care Unit. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):177-187.

### Öz

Çocuklarda COVID19 heterojen bir klinik tablo ile ortaya çıkabilir. Çin'in Wuhan kentinde bildirilen ilk ciddi çocukluk çağı enfeksiyonu vakası, gastrointestinal semptomlarla başlayıp belirgin solunum belirtileri göstermemiş, ancak hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerlemiştir. Solunum sistemi tutulumu hafif üst solunum yolu bulgularından ağır akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar değişkenlik gösterebilir. Ayrıca Nisan 2020'nin sonlarına doğru önce İngiltere ve İtalya sonrasında pek çok ülkeden çocuklarda COVID19 ilişkili bir multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) geliştiği bildirilmiştir. COVID19'a bağlı olarak çocuklarda gelişen MIS-C, COVID19 ile ilişkili nadir ancak ciddi bir durumdur. MIS-C'nin kazanılmış bağışıklığın anormal gelişimi ile enfeksiyöz bir bağışıklık reaksiyonu mu yoksa yeni bir hastalık mı olduğu bilinmemektedir. MIS-C'nin klinik özellikleri Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer olabilir. Bunlar arasında sürekli ateş, hipotansiyon, gastrointestinal semptomlar, döküntü, miyokardit ve artmış inflamasyonla ilişkili laboratuvar bulguları bulunur; solunum semptomları her olguda olmayabilir. COVID19 ilişkili septik şok, akut akciğer hasarı, mekanik ventilasyon gereksinimi, ekstrakorporeal solunum ve / veya dolaşım desteği ihtiyacı, akut renal hasar, ağır MIS-C, Kawasaki hastalığı gibi kritik çocuk hastaların çocuk yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi gerekmektedir. Biz bu bölümde farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabilen kritik COVID19 çocuk hastaların çocuk yoğun bakımdaki takip ve tedavisini güncel literatür bilgileri ışığında gözden geçirmeyi planladık.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk yoğun bakım, COVID19, pandemi

### Abstract

COVID19 in children may present with a heterogeneous clinical picture. The first serious childhood infection reported in Wuhan, China, started with gastrointestinal symptoms and did not show obvious respiratory symptoms, but quickly progressed to acute respiratory distress syndrome. Respiratory system involvement varies from mild upper respiratory tract symptoms to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). In addition, it has been reported that a multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with COVID19 developed in children from England and Italy and then from many countries towards the end of April 2020. MIS-C, which develops in children due to COVID19, is a rare but serious condition. It is not known whether MIS-C is an infectious immune reaction or a new disease with abnormal development of acquired immunity. The clinical features of MIS-C may be similar to Kawasaki disease and toxic shock syndrome. These include laboratory findings associated with persistent fever, hypotension, gastrointestinal symptoms, rash, myocarditis, and increased inflammation; respiratory symptoms may not be present in all cases. Critical pediatric patients such as COVID19-associated septic shock, acute lung injury, need for mechanical ventilation, extracorporeal respiratory and / or circulatory support, acute renal damage, severe MIS-C, Kawasaki disease need to be followed up and treated in the pediatric intensive care unit. In

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** nagehan\_aslan@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** N.A. 0000-0002-6140-8873; E.B. 0000-0002-7144-6320

this section, we planned to review the follow-up and treatment of critical COVID19 pediatric patients who may present with different clinical presentations in the pediatric intensive care unit in the light of current literature information. COVID19 in children may present with a heterogeneous clinical picture. The first serious childhood infection reported in Wuhan, China, started with gastrointestinal symptoms and did not show obvious respiratory symptoms, but quickly progressed to acute respiratory distress syndrome. Respiratory system involvement varies from mild upper respiratory tract symptoms to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). In addition, it has been reported that a multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with COVID19 developed in children from England and Italy and then from many countries towards the end of April 2020. MIS-C, which develops in children due to COVID19, is a rare but serious condition. It is not known whether MIS-C is an infectious immune reaction or a new disease with abnormal de-

velopment of acquired immunity. The clinical features of MIS-C may be similar to Kawasaki disease and toxic shock syndrome. These include laboratory findings associated with persistent fever, hypotension, gastrointestinal symptoms, rash, myocarditis, and increased inflammation; respiratory symptoms may not be present in all cases. Critical pediatric patients such as COVID19-associated septic shock, acute lung injury, need for mechanical ventilation, extracorporeal respiratory and / or circulatory support, acute renal damage, severe MIS-C, Kawasaki disease need to be followed up and treated in the pediatric intensive care unit. In this section, we planned to review the follow-up and treatment of critical COVID19 pediatric patients who may present with different clinical presentations in the pediatric intensive care unit in the light of current literature information.

**Keywords:** Pediatric intensive care, COVID19, pandemic

## Giriş

COVID19 pandemisinin erken döneminde çocukların salgından daha az etkilendiği fikri mevcut iken ilerleyen dönemde literatüre sunulan çocuk vaka serilerindeki artışla birlikte şiddeti ve ölüm oranları daha az olmakla birlikte çocukların da erişkinler kadar SARS-CoV2 ile enfekte olabildikleri görülmüştür. Hastalığın çocuklarda daha hafif seyretmesi konusunda ise virüsün hücreye bağlandığı reseptör olan anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptör sayısının çocuklarda az olması, çocukların bağışıklık sisteminin tam olgulanmamış olması nedeniyle sitokin fırtınasının daha hafif olması ve çocukların sık viral enfeksiyon geçirmesine bağlı gelişen antikörlerin çapraz reaksiyonla koruyucu olması gibi çeşitli teoriler mevcuttur (1,2).

Çocuklarda COVID19 heterojen bir klinik tablo ile ortaya çıkabilmektedir. Çin'in Wuhan kentinde bildirilen ilk ciddi çocukluk çağı enfeksiyonu vakası, belirgin solunum belirtileri göstermeksizin gastrointestinal semptomlarla başlamış, ancak hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerlemiştir. Solunum sistemi tutulumu hafif üst solunum yolu bulgularından ağır ARDS'ye kadar değişkenlik gösterebilir. Ayrıca Nisan 2020'nin sonlarına doğru önce İngiltere ve İtalya sonrasında pek çok ülkeden çocuklarda COVID19 ilişkili bir multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) geliştiği bildirilmiştir. COVID19'a bağlı olarak çocuklarda geli-

şen MIS-C, COVID19 ile ilişkili nadir ancak ciddi bir klinik durumdur. MIS-C'nin kazanılmış bağışıklığın anormal gelişimi ile enfeksiyöz bir bağışıklık reaksiyonu mu yoksa yeni bir hastalık mı olduğu bilinmemektedir. MIS-C'nin klinik özellikleri Kawasaki hastalığı ve toksik şok sendromuna benzer olabilir. Klinik bulgular arasında sürekli ateş, hipotansiyon, gastrointestinal semptomlar, döküntü, miyokardit ve artmış inflamasyonla ilişkili laboratuvar bulguları bulunur; solunum semptomları her olguda olmayabilir (3,4).

COVID19 ilişkili septik şok, akut akciğer hasarı, mekanik ventilasyon gereksinimi, ekstrakorporeal solunum ve/veya dolaşım desteği ihtiyacı, akut renal hasar, ağır MIS-C, Kawasaki hastalığı gibi kritik çocuk hastaların çocuk yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavisi gerekmektedir. Yetişkin hastalarda yoğun bakım ihtiyacı %5 olarak bildirilirken çocuk hastalarda yoğun bakım gereksinimi oranları tam olarak bilinmemekle birlikte önceki çalışmalarda bildirilen oranlar %1,3 ile %28,2 arasında değişmektedir. Çin'den bildirilen ve 2143 vaka ile yayınlanmış en geniş pediatrik serideki çocuklardan sadece 13'ü (%0,6) ARDS veya çoklu organ yetmezliğine ilerlemiştir. Wuhan Children's Hospital'dan bildirilen 1391 çocuk hastayı içeren seride, sadece 3 çocukta yoğun bakım gereksinimi olmuştur. New York şehrindeki 9 çocuk yoğun bakım ünitesine yatan 70 çocuk hastayı değerlendiren bir seride hastaların %17'sinde ciddi sepsis, %30'unda ARDS, %20'sinde inotrop ihtiyacı, %12,9'unda akut renal hasar gelişmiş ve 2 hastada mortalite bildirilmiştir (5-7). Biz

bu bölümde farklı klinik tablolar ile prezente olabilen kritik COVID19 çocuk hastaların çocuk yoğun bakım-daki takip ve tedavisini güncel literatür bilgileri ışığında derlemeyi planladık.

### Aerosol Oluşturan İşlemler ve Çocuk Yoğun Bakım Ekibi İçin Kişisel Koruyucu Önlemler

Aerosol oluşturan işlemler (Tablo 1) virüsün yayılmasını ve bulaşmayı artırma riski taşımaktadır. Mümkün olduğunca bu işlemlerden kaçınılmalı, eğer işlem mutlaka uygulanacaksa, aerosol yayılımını en aza indirecek şekilde önlem alınmalı ve tam kişisel koruyucu ekipman (KKE) giyerek yapılmalıdır. İşlem sonrası odanın temizlenmesi ve havalandırılmasına dikkat edilmelidir. İnhaler ilaçların nebulizatör ile değil, aero-chamber ya da ölçülü doz inhaler ile verilmesi aerosol oluşumunu azaltmak için düşünülebilir (8).

Kişisel koruyucu ekipman N95, FFP2 ve eşdeğerleri maske, tulum, çift kat eldiven, güvenli gözlük veya yüz koruyucu siperlikten oluşmaktadır. COVID19 şüpheli hastada tek sefer veya tekrarlayan nazal sürüntülerde RT-PCR negatif gelmesi COVID19 tanısını dışlamaz. Bu nedenle şüpheli COVID19 hastaları ile de ilgilenen sağlık çalışanları mutlaka KKE kullanımı konusunda eğitilmeli ve tam KKE giyilmelidir. Özellikle COVID19 pozitif hastanın havayolu yönetimi ile ilgili simülasyon eğitimleri yapılmalıdır. Bu N95, FFP2 ve eşdeğerleri maskeler üzerine cerrahi maske takılarak daha uzun süre kullanım mümkün olabilir. Özellikle aerosol oluşturan prosedürler yüksek riskli girişimlerdir ve mümkün olduğunca en aza indirilmelidir (8,9).

### Solunum Yetmezliği ve Tedavisi

COVID19'a bağlı akciğer tutulumu olan hastalarda solunum yetmezliğinin boyutuna göre değişik düzeylerde oksijen ihtiyacı olmaktadır. New York'dan bildirilen çok merkezli bir çalışmada çocuk yoğun bakıma kabul edilen hastaların %70'inde oksijen desteğine

gerek duyulmuş, bunların %20'sine noninvaziv mekanik ventilasyon (NİV), %28,6'sına invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulandığı bildirilmiştir. Oksijen tercihen rezervuarlı oksijen maskesi ile uygulanmalıdır. Eğer rezervuarlı oksijen maskesi yetersiz kalırsa seçilmiş hipoksemik solunum yetmezliği olgularında yüksek akımlı nazal kanül oksijen tedavisi (YANKOT) ve NİV desteği uygulanabilir. Ancak bu noninvaziv yöntemler uygulanırken gecikmiş entübasyondan kaçınmak önemlidir. COVID19 ilişkili pediatrik ARDS (PARDS) yönetiminde Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) önerileri geçerlidir.

### Yüksek Akışlı Nazal Kanül Oksijen Tedavisi ve Noninvaziv Ventilasyon

Basit oksijen tedavisi ile düzelmeyen hastalarda YANKOT ve NİV uygulanabilir. Viral enfeksiyon durumlarında YANKOT'un damlacık yoluyla bulaşı artırabileceğine dair görüşler mevcuttur. Bu yöntemler uygulanacaksa ideali negatif basınçlı odada uygulanmasıdır. Eğer üniteye negatif basınçlı oda mevcut değilse, uygun izolasyon sağlanmış bir alanda uygulanabilir. Eğer YANKOT uygulanacaksa nazal kanüller yerleştirildikten sonra hastaya cerrahi maske takılmalıdır.

Arayüz seçimi NİV tedavinin başarısı ve sağlık personelinin kontaminasyondan korunmasında anahtar noktadır. NİV uygularken eğer mümkün ise helmet maske kullanılması önerilir. Eğer helmet maske bulunmuyorsa tam yüz maskesi ekshalasyon çıkışına izin vermeyen bağlantı ve filtre (bakteri-virüs filtresi veya ısı-nem filtresi (HME)) ile kullanılabilir. Ekspiryum havasının dışarıya verilmediği çift devreli mekanik ventilatörler kullanılır. Sekresyonların kontrol edilemediği, aspirasyon riski olan, hemodinamik dengesi bozuk olan, çoklu organ yetmezliği olan veya bozulmuş bilinç durumu olan hastalara NİV uygulanması kontrendikedir. YANKOT ve NİV'e rağmen 1-2 saat içerisinde

Tablo 1

Aerosol oluşturan işlemler

- Yüksek akışlı nazal kanül oksijen
- Noninvaziv ventilasyon
- Balon maske ventilasyonu.
- Entübasyon
- Ventilatör devrelerinin ayrılması
- Trakeal aspirasyon (kapalı sistem olmadan)
- Ekstübasyon
- Öksürme / hapşırma veya buna neden olan herhangi bir prosedür
- Göğüs fizyoterapisi
- Nebulize ilaç uygulaması (kapalı devre olmadıkça)
- Kardiyopulmoner resüsitasyon (entübasyondan önce)



düzelme sağlanamadıysa, solunum iş yükü artmaya devam ediyor ise veya çoklu organ yetmezliği varsa hasta İMV açısından değerlendirilmelidir (9,10).

### Endotrakeal Entübasyon

COVID19 hastalarında entübasyon işleminin kontaminasyon riski diğer entübasyonlara göre daha yüksek olduğu için trakeal entübasyonda odadaki personel sayısı entübasyon yapan kişi, asiste eden kişi ve ilaçları uygulayan/monitör takibi yapan kişi olmak üzere 3 kişi ile sınırlandırılmalıdır. Tüm ekip her zaman tam KKE giymelidir. Odaya girmeden önce nasıl iletişim kurulacağına ve yapılacak işlemlere dair bir plan yapılmalıdır. Yetişkin kılavuzları gerekmedikçe balon maske ventilasyonundan kaçınılmasını önermektedir. Ancak bu durum düşük fonksiyonel rezidüel kapasite nedeni ile infant ve küçük çocuklarda değişebilir. Eğer hastaya mutlaka balon maske ventilasyonu gerekiyor ise 2 kişi tarafından, balon maskenin ucuna filtre takılarak ve düşük basınçlarla uygulanmalıdır. Hastalar hızlı ardışık entübasyon protokolüne göre entübe edilmelidir. Trakeal entübasyon öncesi tam sedasyon-analjezi sağlanmalıdır. Zor havayolu öyküsü olmayan hastada entübasyon öncesi öksürüğü engellemek için nöromusküler bloke edici ajanlar kullanılmalıdır. Endotrakeal entübasyon klinikteki tecrübeli kişi tarafından, mümkünse videolarinoskop ile ve tek girişimde yapılmalıdır. Videolarinoskop mevcut olmayan durumlarda normal laringoskop ile tüm enfeksiyon kontrol önlemleri alınarak entübasyon yapılabilir. COVID19'a bağlı PARDS'de akciğer kompliyansı azaldığından yeterli ventilasyonu sağlayabilmek için her yaştaki hastalar kafalı endotrakeal tüple entübe edilmelidir ve kaf basıncı 20-30 cmH<sub>2</sub>O olarak ayarlanmalıdır. İnvaziv mekanik ventilasyon yoğun bakım ventilatörleri veya çift devre ventilatörleri ile uygulanmalıdır, devreye viral/ bakteriyel filtre eklenmelidir. Entübe hastalarda COVID19 için alınacak örnek tercihen alt solunum yolundan alınmalıdır. Trakeal aspirasyon için kapalı aspirasyon sistemi kullanılmalıdır (11,12). Trakeal hasarı önlemek için aspirasyon basıncına dikkat edilmelidir. Ventilatör devresi herhangi bir nedenle açılacaksa aerosol oluşumunu en aza indirmek açısından aşağıdaki sıra izlenmelidir.

- 1-Mekanik ventilatörü durdur
- 2-Endotrakeal tüpü klemple
- 3-Bağlantıyı ayır
- 4-Set tarafının ağzını kapat
- 5-İşlemi yap
- 6-Seti bağla
- 7-Endotrakeal tüp klempini aç
- 8-Mekanik ventilatörü aç

### İnvaziv Mekanik Ventilasyon

COVID19'a bağlı pnömoni ve PARDS nedeni ile İMV uygulanan hastaların prognozunu direkt etkileyen önemli faktörlerden bir tanesi doğru mekanik ventilasyon stratejisidir. Yeterli oksijenizasyonu sağlamak ve ventilatöre bağlı akciğer hasarından korunmak ventilasyon stratejisinin temelini oluşturur. COVID19 PARDS hastaları için üstünlüğü gösterilen herhangi bir mekanik ventilasyon modu yoktur. Konvansiyonel mekanik ventilasyonda basınç hedefli veya volüm hedefli ventilasyon modları kullanılabilir. En ideal mod ekibin en deneyimli olduğu ventilasyon modudur. Oksijenasyon ve ventilasyon hedefleri COVID19 PARDS ağırlığına göre farklılık gösterir. Akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi mortalite ve morbiditenin azalmasını sağlamıştır. Bu stratejide amaçlananlar;

- 1) Bölgesel aşırı gerilmeyi önlemek ("Baby lung" konsepti)
- 2) Alveollerin tekrarlayan açılma/kapanmasını önlemek (Açık akciğer konsepti)
- 3) Permisif hiperkapni
- 4) Permisif hipoksemidir

Erişkin ARDS hastalarında "düşük tidal hacim" uygulamasının prognozu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Çocuklarda da benzer şekilde düşük tidal hacim uygulanması önerilir. Akciğer kompliyansı normale yakın olan COVID19 PARDS'li hastalarda tidal hacim 5-8 mL/kg, akciğer kompliyansının azalmış olduğu ağır COVID19 PARDS hastalarında ise 3-6 mL/kg olarak ayarlanabilir. Akciğer kollapsını önlemek ve "açma-kapanma hasarını" azaltmak için PEEP uygulanır. Ağır COVID19 PARDS hastalarında oksijenasyon ve hemodinamik yanıtı göre titre edilen orta düzeyde PEEP seviyeleri (10-15 cm H<sub>2</sub>O) tavsiye edilmektedir. Yine ağır COVID19 PARDS hastalarında plato basınçlarına dikkat etmek kaydıyla 15 cm H<sub>2</sub>O üzerindeki PEEP değerlerine çıkmak gerekebilir. PEEP artırılırken hemodinami yakından izlenmelidir. PEEP'in 10 cm H<sub>2</sub>O'dan düşük olduğu hafif PARDS için hedef SpO<sub>2</sub> %92-97 olarak kabul edilir. PEEP değeri en az 10 cm H<sub>2</sub>O olan PARDS hastalarında daha düşük (%88-92) SpO<sub>2</sub> değerleri hedeflenir. SpO<sub>2</sub>'nin %92'nin altında olduğu durumlarda santral venöz oksijen saturasyonu ve oksijen sunumunun göstergeleri takip edilmelidir. Orta ve ağır COVID19 PARDS hastalarında ventilatör ilişkili akciğer hasarını azaltmak için "permisif hiperkapni" uygulanmalıdır (pH >7,15, pCO<sub>2</sub> 25-80 mmHg). Akciğer koruyucu strateji kılavuzlarında tarif edildiği üzere pH değerinin 7,15 ile 7,30 arasında tutulması önerilmektedir. Permisif hiperkapni intrakraniyal hipertansiyon, ağır pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp lezyonlarının bazı tipleri ve ciddi ventrikül disfonksiyon durumlarında kontrendikedir (13-22).

### Yüksek Frekanslı Ossilatuar Ventilasyon

Konvansiyonel mekanik ventilasyonun yetersiz kaldığı durumlarda yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon (YFOV) kullanılabilir. Göğüs kafesi kompliyansının azaldığı hipoksik solunum yetmezliği hastalarında plato basınçları 28 cmH<sub>2</sub>O'ı geçtiği takdirde YFOV alternatif olarak kullanılabilir (23,24).

### Sedasyon, Analjezi ve Kas Gevşetici Uygulamaları

Sedasyon ve analjezi İMV'da mekanik ventilasyon ile senkronizasyonu sağlamak için kullanılır. Sedasyonun etkin mekanik ventilasyon için yeterli olmadığı durumlarda kas gevşeticiler de akılda bulunmalıdır. Kas gevşeticiler kullanılırken hastanın çok yakın monitorize edilmesi gerekir. Kas gevşeticilere bağlı kritik hastalık polinöropatisi ve miyopatisi oluşması ihtimali de vardır. Ek olarak steroid kullanımı da varsa bu yan etki artabilir. Nöromusküler bloke edici ajanların rutin kullanımı önerilmese de orta-ağır COVID19 ARDS'de sedasyon ve analjeziye rağmen ventilator uyumsuzluğunda, dirençli hipoksemi veya hiperkapni varlığında uygulanabilir (25).

### Steroid Kullanımı

COVID19 olgularında ortaya çıkan aşırı sitokin salınımı romatizmal hastalıklarda ortaya çıkan sitokin salınımı ile benzerlik gösterdiğinden dolayı bu hiperinflamatuar süreçte uygulanabilecek yüksek doz metilprednizolonun COVID19 olgularında etkin olabileceği, morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir. Steroid tedavisi, radyolojik görüntülemesi hızla kötüleşen ve ARDS'ye ilerleyen, septik şok tablosunda olan, ensefalit veya ensefalopati, hemofagositik sendrom ve diğer ciddi komplikasyonlar gelişen çocuklarda kullanılabilir. Ancak çocuklarda rutin kullanımı ile ilgili net bir öneri henüz bulunmamaktadır. García-Salido ve ark. tarafından bildirilen 11 ağır ARDS'li çocuk hastayı içeren bir seride sadece çocuk yoğun bakıma yatış günü entübe olan 2 çocuk hastada steroid kullanımı bildirilmiştir. COVID19 PARDS'de süfaktan rutin kullanımı önerilmemektedir (26,27).

### İnhale Nitrik Oksit

COVID19 pnömonisi olan çocukların tedavisi için nitrik oksit (iNO) solunması önerilmiştir. Bu ajan şiddetli hipoksiyi iyileştirir ve solunum desteğinin süresini kısaltır. İnhale nitrik oksit pulmoner hipertansiyon ve/veya sağ ventrikül yetmezliğinde kullanılabilir. Ağır COVID19 PARDS'de tüm tedavilere rağmen mortalite riski yüksek olan vakalarda kurtarma tedavisi veya ECMO tedavisine geçiş sürecinde kullanılabilir. Doz olarak 5-10 ppm ile başlanır, 10 ppm ve üzerinde birkaç günden fazla kullanımda direkt değil kademeli doz azaltarak kesilmelidir. Etkinlik derhal değerlendirilmelidir. İlk 12-24 saatte oksijenizasyonda beklenen

fayda sağlanmıyorsa toksisite riski açısından kesilmelidir (28,29).

### Yatış Pozisyonu

Orta ve Ağır COVID19 PARDS'de mekanik ventilasyonun özellikle erken evresinde (ilk 3 gün) pron pozisyon uygulanabilir. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri ile uygulanmalıdır. Günde en az 10-12 saat, ideal olarak 12-16 saat önerilmektedir. Uygulama esnasında ekstübasyon, endotrakeal tüp obstürksiyonu, endotrakeal tüpün malpozisyonu, pnömotoraks, ani kardiyak arrest, aritmi, arteriyal ve/veya santral venöz kateter çıkması, sedasyon ihtiyacında artış, dekübit ülserlerinde artış gibi komplikasyonlar oluşabilir. Beklenen etki oksijenizasyonun düzelmesidir (10).

### Mikrovasküler Pulmoner Tromboz, Pulmoner Emboli ve Tromboprofilaksi

COVID19'lu yetişkinlerde yaygın olan hiperkoagülasyon ciddi etkilenen çocuk hastalarda da gözlenmektedir. Bu hastalar için hemogram ve koagülasyon testlerinin (D-dimer, protrombin zamanı, trombosit sayısı) takip edilmesi ve düşük moleküler ağırlıklı veya fraksiyone olmayan heparinli farmakolojik tromboprofilaksi önerilmektedir. Refrakter hipoksemi, ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu, D-dimer yüksekliği saptanan hastalarda pulmoner emboli açısından görüntüleme ve eğer pulmoner emboli saptanırsa sistemik antikoagülasyon tedavisi başlanması önerilmektedir. Hemodinamiyi bozan pulmoner tromboemboliler için sistemik trombolizis ve girişimsel radyoloji konsültasyonu düşünmek gereklidir (30,31).

### ECMO

COVID19'lu çocuk hastada uygun sıvı ve inotrop tedavisine dirençli şokta mevcut ekstrakorporeal yaşam destek organizasyonu (ELSO) kılavuzlarına göre ekstrakorporeal yaşam desteği (ECMO) için mevcut endikasyonlar ve eşikler geçerlidir. COVID19 PARDS hastalarında, akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmasına rağmen refrakter hipoksemi mevcutsa ECMO düşünülebilir. ECMO düşünülen hastaların deneyimli merkezlere sevki sağlanmalıdır. Kesin belirteçler olmamakla birlikte yüksek derecede mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı olanlar ilk 7 gün içinde değerlendirilmelidir (32).

### Beslenme

Malnütrisyon, pediatrik yoğun bakımdaki hastalarda mortalite, morbidite ve yoğun bakım yatış süresini artırır. Erken enteral beslenme tüm kritik hastalarda önemlidir. Kontrendikasyonu olmayan hastalarda enteral beslenmeye ilk 24-48 saatte başlanmalıdır. Enteral beslenme, vazoaktif ilaç alan hastalarda rutin olarak kesilmemelidir. Hasta tolere ediyorsa her zaman

enteral (oral, nazogastrik sonda yolu ile) beslenme parenteral beslenmeye tercih edilmelidir (33).

### Sıvı Tedavisi

COVID19 PARDS'nin en önemli özelliklerinden bir tanesi nonkardiyojenik pulmoner ödeme neden olmasıdır. Bu sebeple bu hasta grubunda sıvı dengesinin sağlanması önemlidir. Kritik hastalarda hemodinamik denge ve organ perfüzyonu için yeterli damar içi volüm olması gerekir. Hastaya fazla sıvı verilmesi akciğer ödeminde artışa neden olup gaz alışverişini bozabilir. Hasta septik şokta değil ise veya hemodinamik açıdan dengede ise sıvı balansında negatife kalmanın akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkileri vardır. Eğer hastada %10'dan fazla sıvı yükü varsa veya diüretik tedaviye yanıt vermiyorsa sürekli renal replasman tedavisi başlanabilir.

### Akut Renal Hasar

COVID19'a bağlı akut renal hasarın epidemiyolojisi ve etiyolojisi diğer kritik hastalık türlerinden biraz farklı olsa da yönetim esasen aynıdır. COVID19 sitokin fırtınası göz önüne alındığında, akut renal hasarlı COVID19 hastalarında proinflamatuvar sitokinleri uzaklaştırmak ve böylece sitokin fırtınasına bağlı organ hasarını azaltmak için diğer ekstrakorporeal tedaviler (örneğin hemoperfüzyon ve sitoabsorpsiyon) önerilmiştir. Sürekli renal replasman tedavileri ve diğer sitokin uzaklaştırıcı yöntemler COVID19 pozitif olan hastalarda rutin olarak önerilmemektedir. Ancak hastalarda sıvı yükü (>%10), akut renal hasar ve metabolik dengesizlik varsa kullanılmalıdır (9,34).

### Transfüzyon

COVID19 PARDS hastalarında hemoglobin 7 gr/dL üzerinde tutulmalıdır. Eğer hastada ScvO<sub>2</sub> <%65 ve/veya laktat >4 mmol/L ve/veya ağır hipoksi varsa hemoglobin 10 gr/dL üstünde olması hedeflenir.

### Nörolojik Tutulum

Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi COVID19, çocuklarda nadir fakat önemli nörolojik belirtilere neden olabilir (ör. menenjit, ensefalit, akut dissemine ensefalomyelit, enfeksiyon sonrası beyin sapı ensefaliti, Guillain-Barre sendromu, miyozit, akut nekrotizan hemorajik ensefalopati). COVID19, spesifik olmayan nörolojik semptomlarla (örn. baş ağrısı, baş dönmesi, tat ve koku bozukluğu, nöbetler, boyun sertliği, fotofobi, değişen mental durum, davranış değişiklikleri ve hareket bozuklukları) hem yetişkinlerde hem de çocuklarda atipik olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle klinisyenler, yeni başlayan nörolojik semptomlar gösteren çocuklarda COVID19'u dikkate almalıdır. İnfantlarda COVID19 ile ilişkili nöbetler bildirilmiştir. COVID19'daki hiperkoagülopati durumu, hastaları akut

serebrovasküler hastalık riskine yatkın hale getirir ve nörolojik semptomları olan hastalarda erken nörogörüntüleme tanıya yardımcı olacaktır (35-37).

### Transport

COVID19 pozitif ve kuşkulu hastalar olabildiğince transport edilmemelidir. Radyografi, ultrason mümkünse yerinde COVID19 kuşkulu hastalar için ayrı cihazlarla ve yatakbaşında çekilmelidir. Kritik durumların transportunda ise geç kalınmamalı ve hasta monitörize olmalıdır. Tüm nakil ekibi uygun şekilde KKE giymelidir. Hastanın nakil öncesi entübasyon gereksinimi değerlendirilmeli ve gerekli ise uygun koşullarda yapılmalıdır. Hasta entübe değilse nakil sırasında hastaya cerrahi maske takılmalıdır. Entübe hastada transport ventilatörün ekspiryum çıkışına filtre konulmalıdır. Balon maske ile nakil oluyorsa endotrakeal tüp ile balon arasına filtre konulmalıdır. Nakil başlamadan hastanın gideceği bölüm ile iletişim kurulmalı ve hasta daha önceden belirlenmiş güzergahtan götürülmelidir. Nakil sonrası nakil araç ve malzemeleri uygun şekilde temizlenmelidir (38).

### Şok Yönetimi

COVID19'a bağlı septik şok tablosundaki çocuklar için de 2020 yılında Surviving Sepsis Campaign (SSC) tarafından yayınlanan "Pediatrik Septik Şok Kılavuzu" önerileri geçerlidir. Bu hasta grubunda kusma-diyare ve ek olarak yoğun bakım ünitesine kabul edilmeden önce sıvı alımının azalmasıyla birlikte hipovolemi yaygındır. Şok açısından genel görünüm, bilinç değişikliği, deri rengi, periferik nabızlar, kapiller geri dolun zamanı (KDZ), solunum sayısı, kan basıncı, idrar miktarı, serum laktat düzeyi değerlendirilmelidir. COVID19 pozitif hastalarda şok bulguları varsa sekonder bakteriyel enfeksiyonlar açısından uygun geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır.

Eğer hastanede çocuk yoğun bakım şartları yeterli ise şoku olan çocuklarda ilk bir saatte 40-60 mL/kg İV (her dozda 10-20 mL/kg) sıvı bolusu verilmelidir. Her 10-20 ml/kg intravenöz sıvı sonrası kalp hızı, kan basıncı, KDZ, karaciğer büyüklüğü, akciğer sesleri, idrar çıkışı değerlendirilmelidir. Çocuk yoğun bakım şartları olmayan yerlerde ve kan basıncı normale sıvı bolusu verilmemelidir. Çocuk yoğun bakım şartları yok ve hipotansiyon varsa 40 mL/kg >1 saatten fazla sürede intravenöz sıvı verilmelidir. Sıvı olarak %0,09 NaCl, Ringer Laktat, Hartman, Isolyte-S solüsyonu gibi kristaloidler kullanılmalıdır. Albumin rutin kullanılmamalıdır. Sentetik kolloidler ve jelatin kullanılmamalıdır. Yatak başında soğuk/sıcak şok ayırımı yapılmasına gerek yoktur.

İleri hemodinamik monitorizasyon yöntemleri olarak

kalp debisi, kardiyak indeks, sistemik vasküler direnç ve ScvO<sub>2</sub> ölçümü önerilmektedir. Hastaların laktat takibi yapılması çok önemlidir. Laktatın başlangıçtaki seviyesinden daha çok laktat düzeyindeki artış veya azalma hastanın iyiye ya da kötüye gidişinin göstergesidir.

Sıvıya yanıtız şok tablosunda inotrop kullanılmalıdır. Burada ilk ilaç olarak adrenalin veya noradrenalin kullanılabilir. Adrenalin ve/veya noradrenalin sağlanamıyorsa dopamin kullanılabilir. Adrenalin ve noradrenalin kullanımında klinisyenin tercihi, hastayla ilgili faktörler ve ilacın sağlanabilmesi belirleyicidir. Adrenalin infüzyon dozu; 0,05 mcg/kg/dk, noradrenalin infüzyon dozu; 0,05 mcg/kg/dk olacak şekilde başlanması ve yanıtı göre doz titrasyonu yapılması uygun

olur. Her iki katekolaminin periferden verilmesi ile ilgili net bir bilgi yoktur, ancak dilüe edilerek her ikisi de verilebilir. Sıvı ve inotrop/vazopresöre yanıtız hastada hidrokortizon verilebilir.

Hipoglisemi varsa mutlaka düzeltilmelidir. Kan şekeri >180mg/dL seyrediyorsa insülin kullanılabilir. Stres ülser profilaksisi rutin olarak kullanılmamalıdır (39-41).

### Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C)

COVID19'a bağlı olarak çocuklarda gelişen MIS-C COVID19 ile ilişkili nadir ancak ciddi bir durumdur. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin çocuklarda MIS-C tanımlama kriterleri Tablo 2'de görülmektedir. Spesifik MIS-C tedavisi pediatrik enfeksiyon, kardiyoloji, romatoloji, yoğun bakım uz-

Tablo 2

CDC- Çocuklarda MIS-C tanımlama kriterleri (44)

#### Tüm 4 kriter karşılanmalıdır

##### 1. Yaş <21 yıl

##### 2. MIS-C ile tutarlı, aşağıdakilerin tümünü içeren klinik durum:

- Ateş:
  - Ateş yüksekliğinin > 24 saat boyunca 38,0 °C olması veya ≥24 saat süren subjektif ateş olması
- Enflamasyonun laboratuvar kanıtı
  - Aşağıdakilerden herhangi birini içeren, ancak bunlarla sınırlı olmayan:
    - Yüksek CRP
    - Yüksek ESR
    - Yüksek fibrinojen
    - Yüksek prokalsitonin
    - Yüksek D-dimer
    - Yüksek ferritin
    - Yüksek LDH
    - Yüksek IL-6 seviyesi
    - N.trofil
    - Lenfositopeni
    - Hipoalbuminemi
- Hastanede yatış gerektiren ciddi hastalık
- Çoklu organ tutulumu
  - 2 veya daha fazla organ sistem tutulumu:
    - Kardiyovasküler (örn. şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal ekokardiyogram, aritmi)
    - Solunum (örn. pnömoni, ARDS, pulmoner emboli)
    - Böbrek (örn. Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği)
    - Nörolojik (örn. nöbet, aseptik menenjit)
    - Hematolojik (örn. koagülopati)
    - Gastrointestinal (örn., karaciğer enzimlerinde yükselme, ishal, ileus, gastrointestinal kanama)
    - Dermatolojik (örn. eritrodermi, mukozit, diğer döküntüler)

##### 3. Klinik tabloyu edebilecek başka tanı olmaması

##### 4. Yakın zamanda veya güncel SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya temas öyküsü varlığı

Aşağıdakilerden herhangi biri:

- Pozitif SARS-CoV2 RT-PCR
- Pozitif seroloji
- Pozitif antijen testi
- Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID19 teması

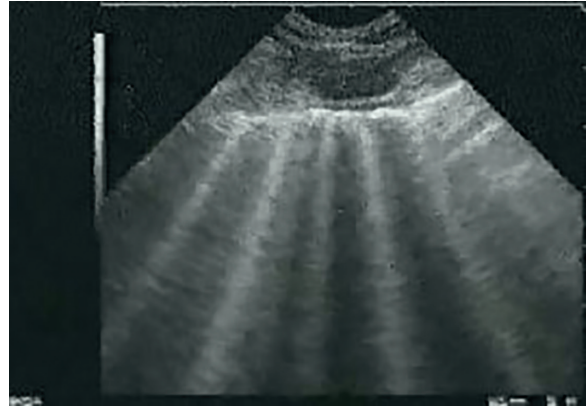
manlarının bulunduğu multidisipliner bir ekip tarafından yürütülmelidir (42-44). MIS-C ayrı bir bölümde detaylı olarak anlatılacaktır.

### COVID19 Pnömonisinde Yatakbaşı Ultrasonografinin Yeri

COVID19 bir solunum pandemisi olduğu için farklı türlerde toraks görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmıştır (45). Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), COVID19 pnömonisi için ana tanısal görüntüleme tekniklerinden biridir. Ancak yüksek radyasyon maruziyeti ve sedasyon gereksinimi nedeniyle BT özellikle çocuk hastalarda öncelikli tercih edilen yöntem değildir. Özellikle son yıllarda radyolog dışı klinisyenler tarafından çocuk acil ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde artan sıklıkta yatakbaşı ultrasonografi kullanımı mevcuttur. Noninvaziv, ucuz, radyasyon içermeyen ve tekrarlanabilir bir yöntem olan yatakbaşı ultrasonografinin pek çok farklı kullanım alanı mevcuttur. COVID19 pnömonisi ile ön plana çıkan bir kullanım alanı akciğer ultrasonografisidir (46). Yatakbaşında kolaylıkla tekrarlanabilir olan ve hemodinamik stabil olmayan hastanın görüntüleme için transport edilmesi ihtiyacını ortadan kaldıran bir yöntem olan akciğer ultrasonografisi, yoğun bakım ünitelerinde yatan COVID19 hastaları için en güvenilir seçenektir. Literatürde Guitart ve ark. tarafından akciğer ultrasonografisi ile değerlendirilen 16 pediatrik COVID19 hastasında akciğer ultrasonografisi bulgularının skorlanması için Soldati ve ark.'nın skoru kullanılmış ve solunum semptomları gösteren COVID19 çocuk hastaların çoğunlukla subplevral konsolidasyonlarla LUS skorunun 2 ve 3 olduğunu gösterilmiştir (47). Bu çalışma, akciğer ultrasonografisinin COVID19 pandemisi sırasında hastaların takip ve tedavisi için yararlı bir görüntüleme tekniği olduğunu göstermiştir. Lu ve ark., yatak başı ultrasonografinin tanısal etkinliğinin hafif ila orta dereceli hastalar için nispeten düşük olduğunu, ağır hastalar için ise yüksek olduğunu bulmuşlardır (48).

Birçok çalışma, COVID19 pnömonisi olan hastalarda akciğer ultrasonografisinde multifokal veya bilateral B çizgileri, plevral düzensizlik ve plevrada kalınlaşmayı içeren tipik bir patern göstermiştir. Daha seyrek olarak COVID19 hastalarında plevral efüzyon ve subplevral konsolidasyonlarla karakterize, yaygın interstisyel akciğer hastalığı paternini tespit edilmiştir (49,50). Akciğer ultrasonografisinde farklı derecelerde alveolar konsolidasyon ve interstisyel patoloji, COVID19 pnömonisinde akciğer hasarının ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir. COVID19'un birincil ultrasonografik bulgusu hastalığın erken evrelerinde fokal B çizgileri iken, hastalık ilerledikçe multifokal B çizgileri (interstisyel akciğer hastalığı) (Resim-1) ile birlikte görünür konsolidasyonların daha da gelişmesi meydana gelebilir

(51,52). İyileşme döneminde ise konsolidasyonlar ve B çizgileri yavaş yavaş kaybolur ve A çizgileri tekrar görünmeye başlar. Çoğu çalışma, toraks BT'ye kıyasla COVID19 pnömonisinde akciğer ultrasonografisini için artan duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk bildirmiştir (53). Ayrıca, yatakbaşı akciğer ultrasonografik değerlendirme ile COVID19'un bulaşma oranı azaltılabilir. Lichter ve ark., COVID19 pnömonisi olan hastalar üzerinde bir akciğer ultrasonografisi çalışması yapmış ve COVID19 pnömonisi ile hastaneye yatırılan hastaların tüm klinik aşamalarda patolojik akciğer ultrasonografisi bulguları sergilediğini göstermiştir (54). Bu çalışmada, hastaların başlangıç akciğer ultrasonografisi skorlarının, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda, özellikle hemodinamik açıdan stabil olmayan kritik pediatrik hastalar için, COVID19 hastalığı seyrinde akciğer ultrasonografisinin akciğer grafisi ve toraks BT'ye alternatif olabileceğini önerebiliriz.



**Resim 1**  
Akciğer Ultrasonografisinde B Çizgileri

### Tedavi Yaklaşımları

Farklı ajanları değerlendirmek için bir dizi klinik çalışma yürütülmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaların çok azı çocukları içermektedir ve verilerin yetişkin çalışmalarından çıkarılması gerekecektir. Yetişkinlerde remdesivir, lopinavir / ritonavir, favipiravir, hidroksiklorokin ve diğer bazı ajanların hepsinin etkili olduğu ileri sürülmüştür ve bunların rolünü daha fazla değerlendirmek için çalışmalar devam etmektedir. Pediatrik hastalar için onaylanmış bir COVID19 spesifik tedavisi yoktur. Farklı antiviral ajanlar denenmekte, remdesivir umut verici olarak görülmektedir. Karimi ve ark. önerdiği pediatrik tedavi algoritmasında anahtar role sahip olan hidroksiklorokin QTc aralığını uzatabilir veya torsades de pointes de dâhil olmak üzere kardiyak aritmilere neden olabilir. Bu nedenle hasta izleminde bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Son aylarda yayınlanan

ve hidroksiklorokin zararlı etkilerine dikkat çeken çalışmalar bu ajanın kullanılmamasını önermektedir. Yayınlanmış 10 pediatrik çalışmayı içeren bir sistemati derlemede çocuk hastalarda tedavide en sık tercih edilen ilaç lopinavir/ritonavir olarak saptanmıştır. Ciddi COVID19 ile ilişkili solunum yolu hastalığında, ampirik antiviral ajanlar düşünülebilir, Yetişkin verilerine göre remdesivir, çocuklarda kullanım için tercih edilen antiviral ilaçtır. Bir proteaz inhibitörü olan Lopinavir / ritonavir, remdesivir mevcut değilse düşünülebilir (55-57).

Hemodinamik olarak stabil olmayan MIS-C'li hastalarda sistemik antiinflamatuvar tedavi (örn. yüksek doz steroidler) düşünülmelidir. İmmünomodülasyon (örn., IVIG, Tocilizumab veya IL-1 reseptör antagonisti [Anakinra] gibi hedeflenmiş IL-6 antagonistleri) hiperferritinemi ve trombositopeni ve IL-6 ve IL-1 $\beta$  dahil olmak üzere birçok sitokin hipereksprasyonu olan hastalar ile sınırlı kalmalıdır.

Literatürde tocilizumab ile invaziv mekanik ventilasyon ve ölüm oranlarının azaldığını bildiren erişkin vaka serileri mevcuttur. Bir çalışmada ciddi COVID19 pnömonisi olan 544 erişkin hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların 179'una tocilizumab (91 kişiye subkutan, 88 kişiye intravenöz) uygulanmış. Çalışmanın sonuçları tocilizumab uygulanan grupta mortalite ve İMV oranlarında azalma olduğunu göstermiştir. Diğer yandan Colaneri ve ark. tarafından bildirilen 112 hastalık erişkin ağır ARDS serisinde 21 hastaya tocilizumab uygulanmış ancak hastaların yoğun bakım yatış süresinde veya mortalitede herhangi bir azalma gözlenmediği bildirilmiştir (58,59).

Rutin olarak antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Ancak, özellikle çocuklarda sekonder bakteriyel pnömoni gibi koenfeksiyonlar gelişebileceğinden, gereğinde gram pozitif, gram negatif ve antistafilokokal etkinliği olan geniş spektrumlu antibiyotik başlanması önerilmektedir. COVID19 tanısı kesinleşen hastalarda, ek bakteriyel bir patojenin varlığına ilişkin klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı sürece antibakteriyeller kesilmelidir (57).

### Konvelasan Plazma

Ağır hastalarda konvelasan plazma transfüzyonunun yararlı olabileceği düşünülmektedir. Çocuklarda deneyim az olmakla birlikte COVID19 ilişkili aplastik anemi ve ciddi pansitopenisi olan 6 yaşındaki bir çocukta tüm antiviral ve immünomodülatöre tedavilere yanıtızsızlık sonrası konvelasan plazma tedavisi ile yanıt alındığı bildirilmiştir. Philadelphia Çocuk Hastanesinde 4 kritik çocuk COVID19 vakasında konvelasan plazma tedavisi uygulanmış ve yöntem güvenli ve et-

kili olarak bildirilmiştir. Bu konuda randomize pediatrik çalışmalara ihtiyaç vardır (60,61).

Sonuç olarak, şu anda pediatrik vakaların çoğu hafif semptomlarla seyrettiğinden kritik COVID19 pediatrik hastalar nadirdir. Bununla birlikte, dünyadaki COVID19 vaka sayılarındaki önemli artış dikkate alınırsa pediatrik vakalarda olası bir artış için planlama erken dönemde yapılmalıdır. COVID19'lu kritik çocuklara yönelik noninvazif veya invaziv mekanik ventilasyon, kalp yetmezliği, sepsis ve çoklu organ yetmezliği gibi klinik sorunların yönetimi önerilerimizin çoğu temelde kritik hastalığı olan herhangi bir çocuk hastanın yönetimi ile aynıdır. Hastalığın çok bulaşıcı olduğu, bu nedenle çocuk yoğun bakım ünitesinde gerekli düzenlemelerin yapılmasının ve uygun KKE kullanımının çok önemli olduğu unutulmamalıdır.

### Kaynaklar

1. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian J Pediatr* 2020; 87(6): 433-42.
2. Patel NA. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020; 41(5): 102573.
3. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10237): 1607-8.
4. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, Khraïche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020; 142(5): 429-36.
5. Ong JSM, Tosoni A, Kim Y, Kissoon N, Murthy S. Coronavirus Disease 2019 in Critically Ill Children: A Narrative Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(7): 662-6.
6. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702.
7. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Hingarten J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr* 2020; 223: 14-19.
8. Rimensberger PC, Kneyber MCJ, Deep A, Bansal M, Hoskote A, Javouhey E, et al. European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) Scientific Sections' Collaborative Group. Caring for Critically Ill Children With Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections' Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med* 2021 Jan 1;22(1):56-67.
9. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 323: 2249-51.
10. Raoof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Prone in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest* 2020; 158(5): 1992-2002.
11. Matava CT, Kovatsis PG, Lee JK, Castro P, Denning S, Yu J, et al. Pediatric Airway Management in COVID-19 Patients: Consensus Guidelines From the Society for Pediatric Anesthesia's Pediatric Difficult Intubation Collaborative and the Canadian Pediatric Anesthesia Society. *Anesth Analg.* 2020; 131(1):61-73.
12. Yıldızdaş D, Kendirli T, Dursun O, Akyıldız BN, Anil AB, Anil M,

- et al. Çocuk COVID19 hastasının acil havayolu yönetimi ve trakeal entübasyon için öneriler. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2020; 7(Suppl-1): 18-23.
13. Yıldızdaş D, Kendirli T, Dursun O, Anil AB, Anil M, Citak A, et al. COVID19 Pediatrik ARDS Protokolü. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2020; 7(Suppl-1): 34-44.
  14. García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Martínez de Azagra-Garde A, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas MI, García-Teresa MÁ, et al. Children in Critical Care Due to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Experience in a Spanish Hospital. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: 576-80.
  15. Chang SY, Dabbagh O, Gajic O, Patrawalla A, Elie MC, Talmor DS, et al. Contemporary Ventilator Management in Patients with and at risk of ALI/ARDS. *Respir Care* 2013; 58(4): 578-88.
  16. Cho YJ, Moon JY, Shin ES, Kim JH, Jung H, Park SY, et al; Korean Society of Critical Care Medicine.; Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases Consensus Group. Clinical Practice Guideline of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016; 79(4): 214-33.
  17. Dalton HJ, Macrae DJ, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Extracorporeal support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S111-7.
  18. Emeriaud G, Newth CJ, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Monitoring of children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S86-101.
  19. Essouri S, Carroll C, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Non-invasive support and ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): 102-10.
  20. Flori H, Dahmer MK, Sapru A, Quasney MW, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Comorbidities and assessment of severity of pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S41-S50.
  21. Rimensberger PC, Cheifetz IM; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S51-60.
  22. Valentine SL, Nadkarni VM, Curley MA; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5 Suppl 1): S73-85.
  23. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, et al. Early high-frequency oscillatory ventilation in pediatric acute respiratory failure: a propensity score analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(5): 495-503.
  24. Young D, Lamb SE, Shah S, Cheifetz IM, Diane S, Wypij D, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 806-13.
  25. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. *J Intensive Care Med* 2021; 36(2): 157-74.
  26. Hartmann SM, Hough CL. Argument against the Routine Use of Steroids for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr* 2016; 4: 79.
  27. Amigoni A, Pettenazzo A, Stritoni V, Circelli M. Surfactants in Acute Respiratory Distress Syndrome in Infants and Children: Past, Present and Future. *Clin Drug Investig* 2017; 37(8): 729-36.
  28. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jun 27;2016(6):CD002787.
  29. Hunt JL, Bronicki RA, Anas N. Role of Inhaled Nitric Oxide in the Management of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr* 2016; 4: 74.
  30. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7: 438-40.
  31. Loi M, Branchford B, Kim J, Self C, Nuss R. COVID-19 anticoagulation recommendations in children. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(9): e28485.
  32. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 518-26.
  33. Tume LN, Valla FV, Joosten K, Jotterand Chaparro C, Latten L, Marino LV, et al; Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med* 2020; 46: 411-25.
  34. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8:738-42.
  35. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77:683-90.
  36. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 413:116832.
  37. Dugue R, Cay-Martínez KC, Thakur KT, Garcia JA, Chauhan LV, Williams SH, et al; Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology* 2020; 94:1100-2.
  38. Anil AB, Küllüoğlu EP. Çocuk yoğun bakım ünitesinde COVID-19 yönetimi. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi* 2020; 30(Ek sayı): 156-67.
  39. Weiss SL, Peters M, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: e52-106.
  40. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48(6): e440-e69.
  41. Kendirli T, Yıldızdaş D, Dursun O ve ark. COVID19 ilişkili dolayım bozukluğu olan çocuklarda şokun tanımlanması ve tedavi yönetimi. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2020; 7(Suppl-1): 59-63.
  42. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(8): 453-4.
  43. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel).* 2020; 7(7): 69.
  44. Deville JG, Song E, Ouelette CP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Considerations in children. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children>.
  45. Gregorio-Hernández R, Escobar-Izquierdo AB, Cobas-Pazos J, Martínez-Gimeno A. Point-of-care lung ultrasound in three neonates with COVID-19. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(8): 1279-85.
  46. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, de Gaetano Donati K, Franceschi F. Point-of-Care Lung Ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and

- potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(5): 2776-80.
47. Guitart C, Suárez R, Girona M, et al. KIDS-Corona study group, Kids Corona Platform. Lung ultrasound findings in pediatric patients with COVID-19. *Eur J Pediatr* 2020: 1–7.
  48. Lu W, Zhang S, Chen B, et al. A Clinical Study of Noninvasive Assessment of Lung Lesions in Patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) by Bedside Ultrasound. *Ultraschall Med*. 2020; 41(3): 300-7.
  49. Alilio PM, Ebeling-Koning NE, Roth KR, Desai T. Lung point-of-care (POCUS) ultrasound in a pediatric COVID-19 case. *Radiol Case Rep* 2020; 15(11): 2314-8.
  50. Vetrugno L, Bove T, Orso D, et al. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography* 2020; 37(4): 625-7.
  51. Moore S, Gardiner E. Point of care and intensive care lung ultrasound: A reference guide for practitioners during COVID-19. *Radiography (Lond)* 2020; 26(4): 297-302.
  52. Yasukawa K, Minami T. Point-of-Care Lung Ultrasound Findings in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 102(6): 1198-202.
  53. Convissar DL, Gibson LE, Berra L, Bittner EA, Chang MG. Application of Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic: A Narrative Review. *Anesth Analg* 2020; 131(2): 345-50.
  54. Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med* 2020; 46(10): 1873-83.
  55. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–99.
  56. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: Different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46:1099–102.
  57. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, et al: Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020. Available at: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
  58. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, Sacchi P, Zuccaro V, Brandolino F, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE). *Microorganisms* 2020; 8(5): 695.
  59. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: 474-84.
  60. Diorio C, Anderson EM, McNerney KO, Goodwin EC, Chase JC, Bolton MJ, et al. Convalescent plasma for pediatric patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(11): 28693.
  61. Figlerowicz M, Mania A, Lubarski K, Lewandowska Z, Służewski W, Derwich K, et al. First case of convalescent plasma transfusion in a child with COVID-19-associated severe aplastic anemia. *Transfus Apher Sci* 2020; 59(5): 102866.





# ACİL SERVİSTE COVID-19 YÖNETİMİ

## COVID-19 MANAGEMENT IN EMERGENCY SERVICE

Furkan Çağrı OĞUZLAR<sup>1</sup>, Önder TOMRUK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hakkari Devlet Hastanesi Acil Servisi

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı

**Cite this article as:** Oğuzlar FÇ, Tomruk Ö. Covid-19 Management In Emergency Service. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):189-196.

### Öz

Covid-19, genellikle damlacık yoluyla bulaş gösterse de enfekte obje teması sonrasında, temas edilen bölgenin ağız, burun ve göz ile etkileşimi sonucunda da insandan insana geçmektedir. Kapalı ve kısıtlı alanlara sahip acil servisler, Covid-19 enfeksiyonu için oldukça risk barındırmaktadır. Acil servis işleyişinin mutlak suretle devam ediyor olması, diğer kritik hasta yönetimleriyle enfekte hasta süreçlerinin eş zamanlı yürütülmesi gerekliliğini doğurmuştur. Aynı zamanda Covid-19 hastalarının klinik prezentasyonlarının fazlaca varyasyon göstermesi hem çalışan, hem de enfekte olmayan hastalar adına riski artıran faktörlerdendir. Acil servislerin kısıtlı imkanları da göz önüne alınarak, çeşitli ihtiyaçların karşılanabilmesi adına bazı düzenlemelerin yapılması, enfekte hastalar için triaj, müşahede, resüsitasyon ve mümkünse görüntüleme alanlarının ayrılması, Covid-19'lu hastalar için hızlı yatış algoritmalarının düzenlenmesi gereklidir. Biz bu makalemizde acil servis içerisinde Covid-19 yönetimini tartışmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, enfeksiyon, acil servis

### Abstract

Although Covid-19 is usually transmitted by droplets, it also passes from person to person after contact with the infected object, as a result of the interaction of the contact area with the mouth, nose and eyes. Emergency services with closed and restricted areas pose a high risk for Covid-19 infection. The absolute continuity of the emergency service operation has led to the need for other critical patient management and infected patient processes to be carried out simultaneously. At the same time, the high variation in clinical presentations of Covid-19 patients is one of the factors that increase the risk for both working and non-infected patients. Considering the limited facilities of emergency services, it is necessary to make some arrangements in order to meet various needs, to separate triage, observation, resuscitation and, if possible, imaging areas for infected patients, and to arrange rapid hospitalization algorithms for patients with Covid-19. In this article, we aimed to discuss Covid-19 management in the emergency room.

**Keywords:** Covid-19, infection, emergency department

### Giriş

2019'un son aylarında, Çin'in Hubei Eyaletine bağlı Wuhan kentinde ilk olarak ortaya çıkan yeni tip bir coronavirus (Covid-19), 200'den fazla ülkede, yaklaşık 2.500.000'ü aşkın ölüme sebep olmuştur(1). Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından Mart 2020 tarihinde

pandemi olarak ilan edilmiştir(2). Hayatın her alanında olduğu gibi sağlık sisteminde de önemli aksaklıklara neden olmuş, beraberinde kısa sürede alternatif çözümlerin üretilmesi gerekmıştır.

Vaka sayısının fazla, mortalitesinin yüksek olması ve hızlı yayılım göstermesi nedeniyle pandemi sırasında

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** ondertomruk@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 06.04.2021• **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** F.Ç.O. 0000-0002-9214-3994; Ö.T. 0000-0003-2997-1938

acil servislerin yükü daha da artmıştır. Hem şüpheli hastaların ilk tanısının konulup yönetilmesinde, hem de Covid-19 dışı sebeplerle gelen acillerin işleyişinde aksama olmaması için kritik öneme sahiptirler. Acil servislerin kısıtlı imkânları da göz önüne alınarak, çeşitli ihtiyaçların karşılanabilmesi adına bazı düzenlemelerin yapılması, enfekte hastalar için triaj, müşahede, resüsitasyon ve mümkünse görüntüleme alanlarının ayrılması, Covid-19'lu hastalar için hızlı yatış algoritmalarının düzenlenmesi gerekli olmuştur.

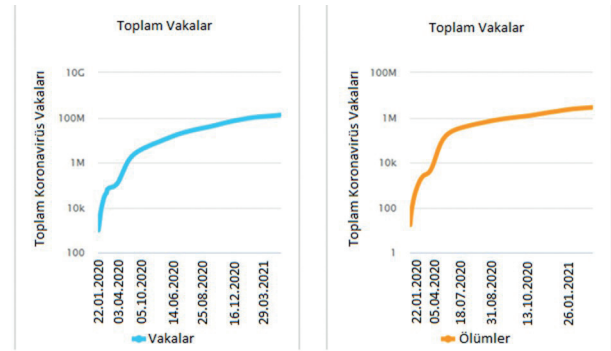
### Etyopatogenez ve Klinik

COVID-19'a neden olan virüs, şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs 2 (SARS-CoV-2-severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) olarak adlandırılmaktadır. Spike proteinleri vesilesiyle anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE2-Angiotensin-converting enzyme 2) reseptörüne bağlanarak başlattığı membran füzyonu sayesinde insan hücrelerine infüze olarak hastalık yapar(3). Şiddetli akut solunum yolu sendromu ve Ortadoğu solunum yetmezliği sendromu (MERS-middle east respiratory syndrome) kadar ölümcül olmasa da Covid-19'un bulaşıcılığı 3 ila 10 kat yüksektir.

Tanı almış Covid-19 hastalarının çoğunda ateş ve/veya akut solunum yolu hastalığı semptomları mevcuttur. Bununla birlikte, çeşitli başka semptomlar da Covid-19 ile ilişkilendirilmiştir (Tablo 1)(4). İyi karakterize edilmemiş semptomlar arasında ise konjonktivit, makülopapüler, ürtikeryal ve veziküler döküntüler ve geçici livedo retikularis bulunmaktadır(5-9). Özellikle 80 yaş üzeri hastalarda altta yatan nörolojik bozukluk varsa demans, deliryum ve denge kayıplarına sekonder düşmeler gözlenebilmektedir(10).

Görüntüleme açısından diğer solunumsal hastalığa neden olan viral enfeksiyonlardan spesifik olarak bir ayrımı bulunmamaktadır. Başlangıçta asemptomatik veya hafif semptomları olan hastalar, kısa bir süre içerisinde akut pnömöniye veya akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS-acute respiratory distress syndrome) dönüşebilmektedir. Akut kardiyak hasarlanım, intrakranial ve pulmoner emboliler dahil tüm tromboemboliler, akut böbrek hasarı ve şok, klinik sonlanımlardan olabilir. Hastalığın seyrinde gelişmesi muhtemel sitokin fırtınası da mortalite ile yakinen ilişkili bulunmuştur(11).

03 Ekim 2021 tarihi itibarıyla tanı almış toplam vaka 108.448.854, Covid-19 ve komplikasyonlarına bağlı hayatını kaybeden kişi sayısı ise 2.855.014'dür (Şekil 1)(1). Literatür incelendiğinde Covid-19 için inkübasyon süresi genellikle maruziyetten sonraki 14 günü içerir. Çoğu vaka, yaklaşık dört ila beş gün sonrasında semptomatik olur(3, 12-14). Çin'de yapılan bir modelleme çalışmasında medyan inkübasyon süresi 5,1 gün olarak tespit edilmiştir(14).



**Şekil 1**  
Vaka ve Ölüm Sayılarının Logaritmik Görünümü

**Tablo 1** Covid-19 hastalığı ile ilişkili semptomlar

Öksürük
Ateş
Miyaljiler
Baş Ağrısı
Dispne (yeni veya başlangıca göre kötüleşme)
Boğaz Ağrısı
İshal
Bulantı, kusma
Anosmi veya diğer koku anomalilekleri
Ageusia veya diğer tat anomalilekleri
Rinore ve / veya burun tıkanıklığı
Titreme / sertlik
Yorgunluk
Bilinç bulanıklığı, konfüzyon
Göğüs ağrısı veya basıncı

Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC-Centers for Disease Control and Prevention)'nin şiddetli COVID-19 için kesin veya olası risk faktörleri olarak sınıflandırdığı komorbiditeler arasında başlıca kanser, kronik böbrek hasarı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Down sendromu, gebelik, ciddi kardiyovasküler hastalık öyküsü ve sigaranın yanı sıra astım, serebrovasküler hastalık öyküsü, hipertansiyon, obezite gibi hastalıklar da bulunmaktadır. Tip 1 Diyabet olası risk faktörü iken, tip 2 diyabet kesin risk faktörü olarak not edilmiştir(15).

Her ne kadar spesifik laboratuvar değeri bulunmasa da lökositöz ve lenfopeni gibi tam kan sayımında, ferri-

tin ve troponin gibi biyokimyasal analizlerde, D-dimer, prokalsitonin ve C-reaktif protein gibi serolojik testlerde meydana gelen değişiklikler tanıda şüphe uyandırır(16). Ancak kesin tanı için Covid-19 tanısında üst solunum yolundan SARS-CoV-2 RNA'yı tespit etmek için, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR - reverse transcription polymerase chain reaction) ile yapılan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT), kullanımda tercih edilen ilk tanı testidir(17). Hızlı RT-PCR testleri, standart tabanlı laboratuvar tabanlı NAAT ile karşılaştırıldığında bir miktar daha az duyarlı saptanmıştır (Tablo 2)(18). Hızlı antijen testleri bazı alanlarda kullanımda olsa da NAAT'lara oranla

**Tablo 2** Covid-19 için tanısal testlerin karşılaştırılması

Test Kategorisi	Birincil Klinik Kullanım	Numune Türü	Performans Özellikleri	Yorumlar (değiştir / kaynağı değiştir)
<b>NAAT'lar (RT-PCR dahil)</b>	Mevcut Enfeksiyonun Teşhisi	Solunum Yolu Örnekleri*	İdeal ortamlarda yüksek analitik duyarlılık ve özgüllük. Klinik performans, numunenin tipine ve kalitesine ve test sırasındaki hastalık süresine bağlıdır. Bildirilen yanlış negatif oranı kullanılan teste bağlı olarak <% 5 ila 40 arasındadır.	Testi gerçekleştirme süresi 15 dk ile 8 saat arasında değişmektedir. Geri dönüş süresi, kullanılan test ve laboratuvar iş akışından etkilenir. Bazı testler postalanan örneklerin evde toplanmasına izin verir.
<b>Seroloji (Antikor Tespiti)</b>	Önceki enfeksiyonun teşhisi w(veya en az 3 ila 4 hafta süreli enfeksiyon)	Kan	Duyarlılık ve özgüllük oldukça değişkendir. Saptanabilir antikorların gelişimi genellikle birkaç gün ila hafta sürer, IgG genellikle semptomların başlamasından 14 gün sonra gelişir. Diğer koronavirüslerle çapraz reaksiyon bildirilmiştir. Düşük seroprevalans durumlarında bireysel sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Yüksek özgüllüğü olan serolojik testler hala düşük pozitif tahmin değerine sahiptir.	Testi gerçekleştirme süresi 15 dk. ile 2 saat arasında gerçekleşmektedir. Geri dönüş süresi, kullanılan test ve laboratuvar iş akışından etkilenir. Pozitif bir antikor testinin gelecekteki bir enfeksiyona karşı bağışıklığı gösterip göstermediği belirsizliğini korumaktadır.
<b>Antijen Testleri</b>	Mevcut enfeksiyonun teşhisi	Nazofarengeal veya nazal sürüntüler	Antijen testleri genellikle nükleik asit testlerinden daha az hassastır. Duyarlılık, semptomatik kişilerde semptom başlangıcından sonraki 5 ila 7 gün içerisinde en yüksektir.	Testi gerçekleştirme süresi <1 saattir.

duyarlılıkları düşüktür. Negatif antijen testleri genellikle NAAT ile doğrulanmalıdır(19).

Görüntüleme yöntemi olarak akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) mevcuttur. Portable cihazlar, hasta izolasyonlarını bozmadan görüntüleme imkanı sağladığından ilk tercih edilmesi gerekir. Ulaşılabilir değil ise non-enfekte hastalar için ayrılan görüntüleme cihazlarından ayrı radyolojik alanlar tercih edilmelidir. Radyografik görüntülemelerde genellikle pnömoni ile uyumlu alanlar ve buzlu cam dansiteleri ve opasiteler raporlanmıştır(20-22). Akciğerlerin bilateral infiltratif pnömoni tablosu geliştirmesi, ciddi bulgular arasında en sık gözlenenidir(11).

Hastalar, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve radyolojik tutulumlarına bağlı değişkenlik göstermek kaydıyla ayakta, acil serviste, covid hastaları için ayrılmış servislerde veya yoğun bakımlarda takip edilebilmektedir(23).

### Acil Servis Yönetimi

Virüs hakkındaki bilgilerimizin yeni olması nedeniyle sürekli güncellenen bilgiler ve alınması gereken önlemleri mevcut sağlık ekipleriyle bağdaştırmak adına hastanelerin altyapılarını modifiye etmeleri, bu köprüyü kesintisiz bir şekilde işletmekle görevli birimleri oluşturmaları, hastaların geliş şekillerinden taburculuk ve nakil sonlanımlarına kadar belirli stratejiler doğrultusunda planlarını yapmaları gerekmektedir. Özellikle alanlar hariç elektif poliklinik işlemleri gerektiğinde askıya alınıp işleyiş yavaşlatılabilirken acil servislerde bu söz konusu değildir. Bu yüzden hastane adına yapılan her planlamada mutlak suretle acil servise özgü değişiklikler öncelikli ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Tüm personel, gerekli rotasyonlar sağlanarak acil serviste kendi görevi adına bilmesi gerekenleri öğrenmeli, güncellenen kılavuzlar anlaşılır bir biçimde, dijital ortamda çalışanlara aktarılmalıdır.

Salgın öncesi döneme ait sistemde acil servislerde renk kodlarıyla genellikle beşli triaj sistemi yaygın olarak kullanılmaktaydı. Bu sistem, hekim ile hastayı ihtiyaç halinde doğru hızda doğru yerde buluşturmayı amaçlar. Acil servislerde hasta akışının poliklinik hizmeti verilen alanlar kadar sınırlandırılmayacağı söz konusu olduğundan bu durum birden fazla triaj alanı uygulaması gerekliliğini göz önüne koymuştur. Hastalar sadece sahip oldukları hastalığın renk koduna değil, mevcut pandemi döneminde Covid-19 hastalarına sorulması gereken epidemiyolojik bilgileri, klinik özellikleri ve vital bulguları dahil tam bir triaj uygulandıktan sonra elde edilen verilere göre de ayrılmalıdırlar (Şekil 2)(24). Böylelikle olası hasta ivedilikle ilgili alana yönlendirilebilir, enfekte olma ihtimali daha düşük olan

veya mortal bir acil tıbbi duruma sahip olan hasta alınması gereken tedaviyi hızlıca elde edebilir.

**Ateşiniz veya ateş öykünüz var mı?**  Evet  Hayır

**Öksürüğünüz var mı?**  Evet  Hayır

**Nefes almakta güçlük veya solunum sıkıntınız var mı?**  Evet  Hayır

Yukarıdaki sorulardan herhangi birisine verilen yanıt **EVET** ise **HASTAYA MASKE TAKILIR** ve **COVID-19** için ayrılmış alana yönlendirilir.

Yukarıdaki soruların tümüne verilen yanıt **HAYIR** ise hastaya aşağıdaki sorular sorulur.

**Son 14 gün içerisinde yurt dışından bulundunuz mu?**  Evet  Hayır

**Son 14 gün içerisinde ev halkından birisi yurt dışından geldi mi?**  Evet  Hayır

**Son 14 gün içerisinde yakınlarınızdan herhangi birisi solunum yolu hastalığı nedeni ile hastaneye yattı mı?**  Evet  Hayır

**Son 14 gün içerisinde yakınlarınızdan COVID-19 hastalığı tanısı alan birisi oldu mu?**  Evet  Hayır

Herhangi birisine **EVET** cevabı verilir ise **COVID-19** riski olduğu için **HASTAYA MASKE TAKILIR** ve **COVID-19** için ayrılmış alana yönlendirilir.

Yukarıdaki soruların hepsine yanıt **HAYIR** ise COVID-19 açısından **düşük riskli** olarak kabul edilir ve şikayeti yönünde değerlendirilmek üzere ilgili bölüme yönlendirilir.

### Şekil 2

Ayaktan başvurular için olası Covid-19 vaka sorgulama formu

Ayaktan başvuran hastalar için hastane girişlerinde (poliklinik ve acil servis) konuşlandırılan triaj alanlarında yapılan ön triaj ve vücut sıcaklığı ölçümleri neticesinde olası saptanan hastalar, hastanenin fiziki şartları da değerlendirilerek mümkün olan en kısa sürede, en az temas ile covid için ayrılmış değerlendirme alanlarına refere edilir. Eğer kırmızı kategoride bir hasta başvurusu söz konusuysa Covid-19 yönlendirme ekipleri ile gerekli izolasyon sağlanarak hem yönlendirme, hem ilk müdahale eş zamanlı uygulanır.

Ambulans başvuruları için ise önceden belirlenen olası vaka sorgu algoritması neticesinde gerek ön triaj alanlarına gerekse Covid-19 için ayrılmış poliklinik alanlarına teslim edilmeli, gerekli izolasyon sağlanmalıdır.

Acil servis; Covid-19 ile başvuran hafif-stabil hastaların, pandemi polikliniğine yönlendirilerek gerekli işlemlerin başlamasını sağlamanın yanı sıra, hafif-orta şiddetli hastaların gerekli tedavilerini almalarını veya ihtiyaç halinde servis/yoğun bakım yatışlarını organize etmekten de sorumludur. Aynı zamanda resütatif

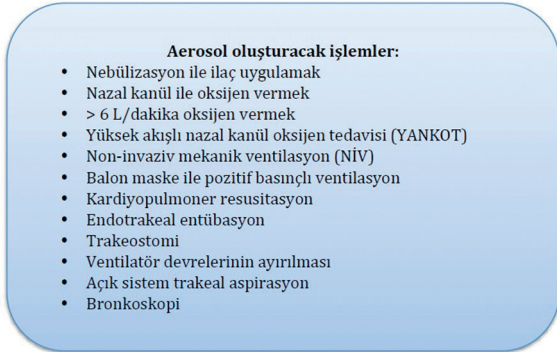
işlem gerektiren standart acil protokolleri de sürdürmeye devam etmektedir. Bu değerlendirmeleri triaj alanlarına başvuru şekillerine göre ayırmak daha doğru olacaktır.

### Ambulans ile Olan Covid-19 Başvuruları

112 çağrı merkezi tarafından belirlenen ekipler ile hastaların ilk değerlendirmeleri yapılır, risk sınıflandırması sonucu yapılması planlanan müdahalenin evde mi yoksa hastanede mi olacağına karar verilir. Gerekli durumlarda sorumlu hekimler ile görüşülerek bilgi akışı sağlanmalıdır. İletişimin düzgün yapılması hem izolasyonun gereksiz bozulmasını engellemekte, hem de sağlık çalışanlarına olan riski azaltmaktadır(22, 23).

Telefonun yeterli olmadığı durumlarda 112 için enfekte hasta taşıma ekiplerince olay yeri değerlendirmesi sonucunda da yerinde müdahale veya hastaneye getirme seçenekleri değerlendirilir.

112 acil çağrı merkezine ait ambulanslar ile başvuran hastaların triaj alanında çok bekletilmemesi, bazı durumlarda ambulans içerisinde yapılması gereklidir. Resüsitasyon ihtiyacı olan hastaların pandemi resüsitasyon alanlarına ivedilikle götürülüp, önceden haber verilmiş ve kişisel koruyucu ekipman (KKE) ile bekleyen görevlilere teslim edilmeleri, diğer hastaların ise covid için ayrılmış müşahede odalarına bırakılmaları uygundur. Ambulans ile gelen her hastanın görevli/nöbetçi sağlıkçıya devri yapılmalı, ambulans içerisindeki vital bulguları eksiksiz yazılmalıdır. Aerosol oluşturacak bir işlem olma olasılığı varsa bu önceden bildirilmeli ve ekipler N95, FFP2 ve FFP3 maskelerinden bir tanesini KKE'lere ek olarak kullanmalıdırlar (Şekil 3).



### Şekil 3

Damlacık izolasyonu gerektiren işlemler

### Hastane İçerisindeki Covid-19 Başvuruları

**Triaj:** Acil servis içerisindeki mevcut triaj alanından ayrı olarak giriş kısmına veya dış alana kurulmalıdır. Şekil 2'de verilmiş olan demografik sorgulama netice-

sinde enfekte veya non-enfekte hastaların ayrımı yapılmış olur(25). Hastane giriş alanlarının kısıtlanması sayesinde acil dışındaki girişe de benzer bir ön triaj alanının bulunması, randevu sistemi ile gelmiş olursa da yapılan ön değerlendirme sonucunda pandemi polikliniğine yönlendirilebilir. Hastaneye ve acil servise başvuran hastaların sosyal mesafe kurallarınca bekleme alanları için uygun alanlar oluşturulmalıdır(26).

Triaj alanlarında çalışan sağlık çalışanları için KKE verilmeli (maske, siperlik, önlük vb.) ve doğru kullanımlarını gösteren hatırlatıcı görseller ile animatörler yerleştirilmelidir (Şekil 4). Her bir hasta başvurusu sonrasında el dezenfektanı ile el ve yüzey temizliği yapılmalı, mümkün olan en kısa aralıklarla triaj alanı havalandırılmalıdır. Hastada kullanılmış olan ekipman da bir sonraki hastadan önce temizlenmelidir(26). Damlacık izolasyonu gerektiren işlemler hariç cerrahi maske kullanımı yeterlidir.



### Şekil 4

KKE giyinme (ÖMGE) ve çıkarma (EGÖM) sırası

Ön triaj ve triaj alanlarına ayaktan başvuran her hasta mutlak suretle cerrahi/tıbbi maske ile içeri alınmalıdır. Değerlendirme soruları neticesinde hafif-orta şiddetli olan hastalar pandemi polikliniklerine, ağır şiddetli olanlar ise pandemi müşahede/resüsitasyon alanlarına yönlendirilmelidir. Covid şüphesi olmayan hastalar ise temiz alanlara referans edilmelidir.

### Hasta Yönetim Alanları

**Bekleme Alanı:** Ön triajda değerlendirilen hastanın ilgili sağlık çalışanına ulaşana kadar vakit geçirdiği bölgedir. Bekleme alanlarında en az 2 metre mesafe olacak şekilde oturma alanları belirlenmeli ve uyarılar dikkat çekici şekilde yazılmalıdır. Çapraz bulaş riskini en aza indirmek için bekleme sürelerini kısaltmak gereklidir. Bu yönde tedbirler alınmalıdır.

**Temiz Alan:** Triaaj tarafından düşük risk olarak belirlenen hastalar, hizmet almaları gereken poliklinik/servis alanına yönlendirilir. Bu alanlarda kontamine hasta bulundurulmaz. Ancak bu alanlarda görevli kimseler mutlak suretle cerrahi maske ve sosyal mesafe kurallarına uymalı, uymayan hastaları düzenli aralıklarla kontrol edip uyarmalıdır.

**Kontamine Alan:** Covid açısından orta-yüksek riskli / tanı almış Covid hastalarının bulunduğu alandır(27). Fiziksel imkanlar doğrultusunda ayrı olmaları önerilse de imkan bulunmadığı takdirde, maske ve mesafe önerilerine uyacak şekilde ortak kullanımlar da mevcuttur. Bu alanlar hastaların ayakta tedavilerine de olanak sağlayacak şekilde dizayn edilmeli, görevli hastane çalışanları KKE yanı sıra bulaş riskini azaltmak için N95, FFP2 veya FFP3 maske takmalıdır.

**Resüsitasyon:** Karşılaşılan her arrest olgusu, aksi kanıtlanıncaya kadar kontamine kabul edilmelidir. KKE'ler hastaya müdahale etmeden önce eksiksiz olarak tamamlanmalı, kullanılan ekipman odadan çıkıldığı anda asla başka bir yere götürülmemelidir. Postmortem hastalardan Covid-19 açısından nasofarengeal veya trakeal örnek alınmalıdır. Temiz alana ait resüsitasyon odalarındaki Covid-19 öyküsü olmayan hastalara da benzer şekilde yaklaşılmalı, resüsitasyon sonrası oda dezenfekte edilmeli, işlem bitene kadar mümkünse bir diğer hastanın odaya alınmamasına özen gösterilmelidir.

Hastane içerisindeki KKE alanları çalışanların kolayca ulaşabileceği ve sorumlular tarafından 24 saat temin edilebilecek olmalıdır. KKE'nin steril bir şekilde özellikle müdahale odalarında hazır bulunmaları ve işlem öncesi belirli aralıklarda kontrol edilmeleri zaruridir.

### Hasta Değerlendirilmesi

Covid-19 için ilk değerlendirme adımını zaman çizelgesi ile yapmak yönetim açısından bizlere kolaylık sağlayacaktır. Eş zamanlı risk faktörlerinin, semptom değerlendirmesinin ve klinik analizin yapılması, hastanın acil servis alanları ve/veya pandemi alanlarında tedavi edilip edilmeyeceğine hızlıca karar vermekte önemlidir.

### Şiddetli Hastalık Riskinin Değerlendirilmesi

İleri yaş ve belirli kronik tıbbi durumlar, Covid-19 tablosunu kötüleştirme ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Yazının başında belirtilen risk faktörlerinin ölümle ilişkilendirildiği kohort çalışmaları CDC rehberine dayanmaktadır(28-33). Maligniteli hastalarda şiddetli Covid-19 riski, malignite türü dahil olmak üzere çeşitli değişkenlere bağlı olabilir. Yine benzer şekilde bakım evlerinde kalan ileri yaş hasta-

ların şiddetli hastalık açısından risk barındırmaları, bu popülasyonda yüksek mortalite oranlarına neden olur(29). Ek olarak, Covid-19'lu çocukların büyük çoğunluğunun hastalığı hafif atlatmalarına rağmen(30, 31), alta yatan tıbbi sorunları olan bebekler ve çocuklar yakın takip gerektirir. Bu çocuklarda hastalığın şiddetli geçmesi daha olasıdır(32). Çocuklar multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) açısından dikkatle takip edilmeli, yatış planlamasında nadir ancak ciddi bir durum olması nedeniyle MIS-C göz önünde bulundurulmalıdır(33-37).

### Semptom Süresinin ve Ciddiyetinin Değerlendirilmesi

Nefes darlığı, hastalıkta yaygın görülmekle birlikte özellikle kötüleşen vasıfta olması, istirahatte ve/veya beraberinde göğüs semptomlarının eşlik etmesi pulmoner tutulumun ilerlediğini göstermektedir. Başlangıcından itibaren geçen süre, ARDS tanısı koymada (nefes darlığının başlamasından hemen sonra kötüleşme şeklinde kendisini gösterebilir) önemli yer tutar. ARDS gelişen hastalar arasında yapılan çalışmalar, ARDS'ye ilerleme, dispne başlangıcından ortalama 2,5 gün sonra meydana çıktığını göstermiştir(38-40).

### Dispne Değerlendirmesi

Hastanın subjektif semptomlarının yanı sıra solunum fonksiyonundaki bozulma gibi objektif değerlendirmelere de odaklanılmalıdır. Hastadan tam cümleleri net bir şekilde konuşabilmesi ve öksürük dışındaki solunumsal güçlükleri tariflemesi istenir(41). Diğer parametrelerle birlikte incelenip, dispnenin şiddetine göre (hafif, orta, ağır) yatış kararı tekrar değerlendirilmelidir. 112 ekiplerince olay yerinde değerlendirilen hastanın, varsa video sağlayıcı ile de yardımcı solunum kaslarının kullanımına kadar incelenmesi sayesinde yüz-yüze tedavi gerekliliğine karar verilmesinde de yardımcı olabilir.

### Oksijenizasyon Değerlendirmesi

Covid-19'lu hastanın hali hazırda evde bir nabız oksimetre erişimi varsa ve sonuçları yeterli şekilde ölçüp klinisyene iletebiliyorsa, oksijen saturasyonunu klinik durumları değerlendirmede ek belirteç olarak kullanabiliriz. Soğuk parmaklar oksijen değerlerinde yanıltıcı olabileceğinden hastadan parmaklarını ısıtması istenebilir(42, 43). Ayaktan tedavi olan hastaların günde iki defa oksimetrelerini kontrol etmeleri, değer %95'in altına düşmesi durumunda acil sağlık sistemini aktif etmeleri önerilir. Diğer parametrelerle birlikte değerlendirirken, saturasyon değerinin %92 ve altı olan hastaların tedavi almaları gerekebilir.

Solunum değerlendirmelerine ek olarak, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, düşme, hipotansiyon,

mental durum değişikliği, gözlenen siyanoz ve azalmış idrar çıkışı gibi yatış ihtiyacı doğurabilecek genel sistem değerlendirilmeleri de yapılmalıdır. Fiziksel değerlendirme yanı sıra ev ortamı ve sosyal faktörler de incelenmeli, kendi kendini izleme ve rapor etme yetisi olmayan hastalar, evleri uygun olmayan hastaneye alınmalı, mümkün ise ilgili alanlara veya hastane içersine yatış planlanmalıdır.

Ateş, eklem-kas ağrıları, diğer üst solunum yolu bulguları mevcut olup dakika solunum sayısı <24, oda havasında SpO<sub>2</sub> > %93 olan ve buna radyolojik tutulumun eşlik etmediği pozitif hastalar komplike değil olarak değerlendirilir ve evde takip edilebilir.

Hafif-orta pnömonili hastalar (dakika solunum sayısı <30, oda havasında SpO<sub>2</sub> > %90 üzerinde) yukarıdaki ek risk değerlendirmeleri yapılarak evde veya sağlık kuruluşunda takip edilebilir.

Ağır pnömonili hastalar servis veya yoğun bakım yatışı açısından değerlendirilmelidirler (Şekil 5)(44).

#### Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar

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

### Şekil 5

Yoğun bakım ünitesi yatış endikasyonları

Sonuç olarak; kolay bulaş süreci hastalığın kısa sürede hayatın ve sağlık sisteminin akışını etkilediği ortadadır. Virüs ile yaşamaya adapte olundukça ve hastalık daha çok anlaşıldıkça yönetim süreçlerini güncelleme ihtiyacı doğacaktır. Olası hastalık semptomları açısından değerlendirme ortak kullanım alanları dahil titizlikle hatırlanmalı, şüpheli gözlenen hastalar sağlık kuruluşları ile irtibata geçirmelidir. Hastane içerisinde akış şemalarını sıklıkla hatırlatmalı, personelin KKE erişim ve doğru kullanımları sağlanmalıdır. Covid-19 şüpheli veya pozitif hastaların, mevcut hastalık tablosunun yanındaki problemleri açısından değerlendirilmesi gerektiğinde yatış sırasında olabildiğince hızlı olunmalı, gerekirse ara yatış servisleri ayarlanmalıdır.

### Kaynaklar

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Erişim tarihi: 3 Ekim 2021.
2. Park, S.E., Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*, 2020. 63(4): p. 119-124.
3. Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(13): p. 1199-1207.
4. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
5. Annweiler, C., et al., National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis*, 2021. 72(3): p. 490-494.
6. Recalcati, S., Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. 34(5): p. e212-e213.
7. Galván Casas, C., 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. 183(1): p. 71-77.
8. Colavita, F., et al., SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med*, 2020. 173(3): p. 242-243.
9. Ma, N., et al., Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol*, 2020. 138(10): p. 1079-1086.
10. Manalo, I.F., et al., A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*, 2020. 83(2): p. 700.
11. Karcioğlu, O., Sağlık Profesyonelleri İçin COVID-19 TANI VE TEDAVİSİ. 2020: EMA TIP KİTABEVİ. 211.
12. Chan, J.F., 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): p. 514-523.
13. Guan, W.J., et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020. 382(18): p. 1708-1720.
14. Lauer, S.A., et al., The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*, 2020. 172(9): p. 577-582.
15. People with Certain Medical Conditions. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases 2021 (cited 2021 04.04.2021).
16. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. 2020 11.02.2020 (cited 2021 04.04.2021).
17. Patel, A. and D.B. Jernigan, Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(5): p. 140-146.
18. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. 2020 (cited 2021 04.04.2021).
19. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). (cited 2021 04.04.2021).
20. Giwa, A.L., A. Desai, and A. Duca, Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An updated overview for emergency clinicians. *Emerg Med Pract*, 2020. 22(5): p. 1-28.
21. Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.



22. Chavez, S., et al., Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med*, 2020.
23. Garcia-Castrillo, L., et al., European Society For Emergency Medicine position paper on emergency medical systems' response to COVID-19. *Eur J Emerg Med*, 2020. 27(3): p. 174-177.
24. [https://ohsad.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID19-VA-KA-SORGULAMA-KILAVUZU-A4\\_1.pdf](https://ohsad.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID19-VA-KA-SORGULAMA-KILAVUZU-A4_1.pdf) Erişim Tarihi: 4 Nisan 2021.
25. Lu, Z., et al., Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008. 101(12): p. 1689-93.
26. COVID-19 (SARS-COV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, T.C.S.B.H.S.G. Müdürlüğü, Editor. 2020: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf?type=file](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file).
27. Oğuz AB, P.O., COVID-19 Salgınında Acil Servis Organizasyonu ve Triaj, ed. G.V. Memikoğlu O. 2020: Ankara Üniversitesi Basımevi.
28. Stokes, E.K., et al., Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(24): p. 759-765.
29. <https://data.cms.gov/stories/s/COVID-19-Nursing-Home-Data/bkwz-xpvg>.
30. Lu, X., et al., SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*, 2020. 382(17): p. 1663-1665.
31. Dong, Y., et al., Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 2020. 145(6).
32. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020. 69(14): p. 422-426.
33. Riphagen, S., et al., Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, 2020. 395(10237): p. 1607-1608.
34. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
35. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>
36. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. 04.04.2021).
37. Verdoni, L., et al., An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, 2020. 395(10239): p. 1771-1778.
38. Yang, X., et al., Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 2020. 8(5): p. 475-481.
39. Wang, D., et al., Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020. 323(11): p. 1061-1069.
40. Zhou, F., 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): p. 1054-1062.
41. Greenhalgh, T., G.C.H. Koh, and J. Car, Covid-19: a remote assessment in primary care. *Bmj*, 2020. 368: p. m1182.
42. Khan M, P.C., Amies A, et al., Analysing the effects of cold, normal, and warm digits on transmittance pulse oximetry. *Bio-medical Signal Processing and Control* 2016.
43. <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/pulse-oximeter-accuracy-and-limitations-fda-safety-communication> (Accessed on April 04, 2021).
44. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf> Erişim tarihi: 4 Nisan 2021.

# COVID-19 HASTALARINDA KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİ: NE ZAMAN VE NASIL?

## CORTICOSTEROID TREATMENT OF COVID-19 PATIENTS: WHEN AND HOW?

Münire ÇAKIR<sup>1</sup>, Mehtap ÇAKIR<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A. D. Isparta

<sup>2</sup>Özel Kent Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği İzmir

**Cite this article as:** Çakır M, Çakır M. Corticosteroid Treatment Of Covid-19 Patients: When And How?. Med J SDU 2021; (ozensayı-1):197-208.

### Öz

Çin'in Wuhan şehrinde ilk vakanın görülmesinden bu yana COVID-19 dünyada 2,7 milyondan fazla insanın hayatını kaybetmesine neden olmuştur. COVID-19'a bağlı ölümün başlıca nedenleri ARDS, sepsis ve/veya septik şoktur. Hastalığın etkinliği kanıtlanmış bir tedavisi henüz mevcut değildir. COVID-19'a bağlı oluşan hiperinflamasyon ve sitokin fırtınasının kontrolünde sentetik kortikosteroidlerin etkili olabileceği düşünülmüş ve klinik çalışmalar bu grup ilaçların mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkili olduklarını göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü, ciddi ve kritik hastalarda kortikosteroidlerin kullanımını güçlü öneri ile desteklerken ciddi olmayan hastalıkta kullanımdan kaçınılmasına koşullu öneri getirmiştir. Bu öneriler, sekiz randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, tedavide en sık tercih edilen kortikosteroid molekülü metilprednizolon olmakla birlikte, deksametazon, hidrokortizon ve diğer sentetik glukokortikoidler de kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin mortalite üzerine etkilerinin ortaya konulduğu çalışmalarda genellikle düşük-orta dozda ilaç kullanılmış olup doz karşılaştırmalarının yapıldığı prospektif çalışmalar literatürde henüz mevcut değildir. Kortikosteroid tedavisi ile ilgili çekincelerden biri, tedavinin viral klirens üzerine etkisidir. Düşük dozda kortikosteroidlerin viral klirens üzerine etkileri olduğu ya da etkilerinin olmadığı bildirilmekle birlikte, yüksek doz uygulamala-

rın viral klirens üzerine etkisi ve yine gecikmiş viral klirensin klinik önemi net değildir. Kortikosteroidlerin en sık yan etkileri olan hiperglisemi ve sekonder bakteriyel infeksiyonlar yönünden hastaların yakın takip edilmeleri ve ciddi-kritik COVID-19 hastalarında, kritik-hastalıkla ilişkili kortikosteroid yetmezliği de bulunabileceğinden, tedavinin dikkatlice kesilmesi büyük önem taşımaktadır. COVID-19 tedavisinde kullanılacak kortikosteroidlerin türü, ideal zamanlaması, dozu, diğer ilaçlarla birlikte kullanımı konularında ve oluşabilecek muhtemel yan etkiler açısından daha fazla araştırmaya gerek vardır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, tedavi, kortikosteroidler, deksametazon, metilprednizolon

### Abstract

COVID-19 caused death of more than 2,7 million people all over the world since the first case seen in the Wuhan city of China. The primary causes of death due to COVID-19 are ARDS, sepsis and/or septic shock. There is no proven effective therapy for COVID-19 yet. It was considered that synthetic corticosteroids may be effective in the control of hyperinflammation and cytokine storm due to COVID-19 and clinical trials have shown that this group of drugs are effective in reducing mortality and the need of mechanical ventilation. World Health Organisation made a strong recommendation for systemic corticosteroid therapy

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dr.munire@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 09.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** M.Ç. 0000-0001-8650-3722; M.Ç. 0000-0002-5971-7685

in patients with severe and critical COVID-19 and a conditional recommendation not to use corticosteroid therapy in patients with non-severe COVID-19. These recommendations are based on the results of eight randomized controlled trials. Although the most widely preferred corticosteroid molecule in the trials till now is methylprednisolone; dexamethasone, hydrocortisone and other synthetic glucocorticoids are also used. In studies revealing the effect of these drugs on mortality, generally low to moderate doses are used and comparative prospective studies of dosing do not exist in literature yet. One of the drawbacks of corticosteroid treatment is the effect of treatment on viral clearance. Although low-dose steroids are reported to have little or no effect on viral clearance, the effect of

applying high doses on viral clearance as well as the clinical importance of delayed viral clearance is not clear. Follow-up of patients for the most frequent side effects such as hyperglycemia and secondary bacterial infections and a cautious dose tapering, since critical illness-related corticosteroid insufficiency may exist in patients with severe-critical COVID-19, are of paramount importance. More investigations are needed about the type, optimal timing and dosing of steroid preparations for COVID-19 treatment as well as usage of them with other drugs and potential side effects.

**Keywords:** COVID-19, treatment, corticosteroids, dexamethasone, methylprednisolone

## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin sayısı 126 milyon kişiyi ve COVID-19 (coronavirus disease-19) nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı ise 2,7 milyon kişiyi aşmış durumdadır (1). COVID-19'un neden olduğu küresel yük, hem sağlık sistemleri üzerine getirdiği yük hem de ekonomik boyutu ile giderek artmaktadır. Öte yandan, COVID-19'a yönelik, etkinliği güvenilir çalışma sonuçları ile kanıtlanmış, bilinen bir tedavi henüz yoktur. Etkili olması muhtemel tedavilerin değerlendirildiği iki mega çalışmada (RECOVERY ve SOLIDARITY çalışmaları), hastaneye yatan COVID-19 hastalarında, lopinavir-ritonavir, remdesivir, hidroksiklorokin ve interferon-beta'nın mortalite üzerine etkili olmadığı ortaya konulmuştur (2,3).

Ateş, halsizlik, miyalji ve kuru öksürükle başlayan COVID-19 semptomları bazı hastalarda iyileşme ile sonuçlanırken bazılarında progresif dispne, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişimi ve ölümlerle sonuçlanmaktadır. Hastalığın ilk görüldüğü ülke olan Çin'de, tanısı doğrulanmış 44.500 olgudan elde edilen verilere göre, COVID-19 hastalık spektrumu; %81 olguda görülen ve yaklaşık 2 haftada iyileşmesi beklenen hafif hastalıktan (pnömoni gözlenmeyen veya hafif pnömonili) %14 olguda gözlenen ve 3-6 haftada iyileşme beklenen ciddi hastalığa (dispne, hipoksi veya 24-48 saat içinde görüntüleme >%50 akciğer tutulumu) ve %5 olguda gözlenen kritik hastalığa (ARDS, sepsis, septik şok veya multiorgan yetmezlik sendromu) kadar değişkenlik göstermektedir (4). Klinik spektumdaki bu değişkenliğin, konağın immün cevabı ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Havayolu epitel hücrelerinin ve tip 2 pnömositlerin ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücreleri invaze eden virüs, bu hücreler içinde çoğalarak immün cevabı uyarmakta, oluşan bu immün cevap çoğu hastada viral eliminasyonu sağlamaktadır. İmmün cevabın yetersiz olduğu ya da respiratuvar hiperinflamasyonun gözlemlendiği bir grup hastada ise ciddi solunum sıkıntısı ve ARDS tablosu gelişmektedir (5). Pulmoner fazı takiben ortaya çıkan proinflamatuvar fazda, enfekte hedef hücreler ve lenfositler SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yoğun cevabı sürdürerek proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına neden olmakta, bu durum ise akut akciğer hasarına ve sistemik inflamasyon yolu ile sitokin fırtınasına yol açmaktadır. Son olarak gelişen protrombotik fazda ise yaygın trombosit agregasyonu ve tromboz, hastanın koagülopati ve multiorgan yetmezliği ile hayatını kaybetmesine neden olmaktadır (6).

Kortikosteroidler (KS), anti-inflamatuvar özellikleri ile, çeşitli endikasyonlarda uzun yıllardır kullanılmakta olup COVID-19'un proinflamatuvar fazında da etkili olabilecekleri düşünülmüş ve yapılan çalışmalar sonucunda bu grup ilaçlar COVID-19'da mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk ilaçlar olmuştur (7,8).

Kortikosteroidlerin Etki Mekanizmaları

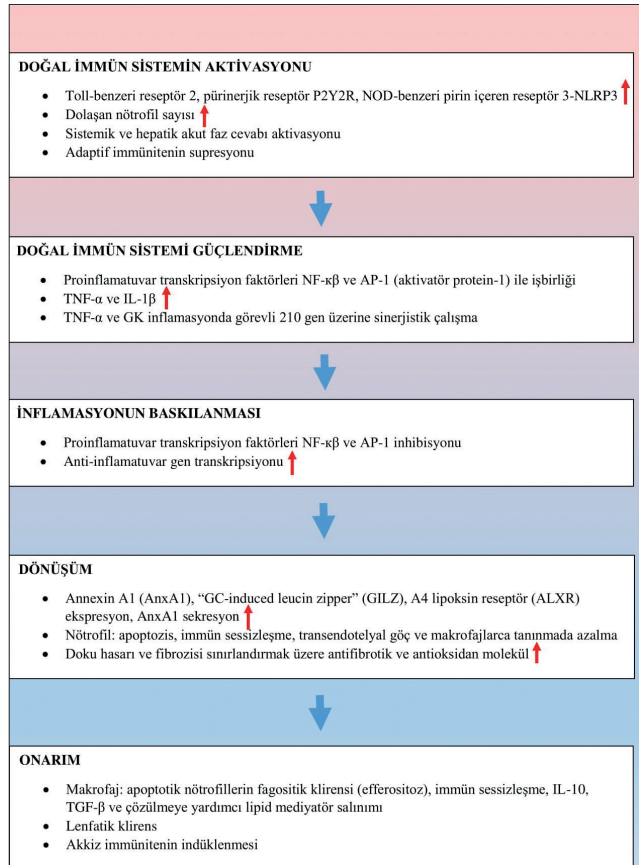
KS, değişen oranlarda glukokortikoid (GK) ve mineralokortikoid (MK) etkiye sahip olan, steroid yapıda doğal veya sentetik hormonlardır. Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks yaşam için mutlak olan nöro-hormonal bir sistemdir. HPA aks, dış ve iç faktörlerdeki (stres, enfeksiyon, ağrı gibi) değişiklikleri göz önüne alarak, "geri-bildirim" ve "ileri-bildirim" döngüleri ile dinamik bir dengede adrenal bezin temel GK'i olan kortizolün salınımını kontrol eder (9). Kortizolün gün boyu salınımının pulsasyon amplitüdünü temel olarak hipotalamik suprakiazmatik nükleus ("santral sirkad-

yen jeneratör”) retinadan gelen aydınlık/karanlık uyarısına göre ve yirmi dört saat için ayarlar (sirkadyen ritm) (10). Bunun yanında hipofiz-adrenal etkileşimi ile değişen amplitüdlere daha küçük pulsasyonlar (ultradian ritm) da vardır (11). Değişen koşullara adapte olan ve dalgalanma gösteren bu sinyalin şifresi tüm dokularda hücresele seviyede reseptörler vasıtasıyla çözülür (11). Dışardan herhangi bir uzun etkili sentetik GK verildiğinde dolaşımında devamlı yüksek GK seviyesi olacağından endojen ACTH/kortizol salınımı baskılanır, ultradian ve sirkadyen pulsasyon kaybolur. Bu durum GK bağımlı çalışan pek çok dokunun fizyolojik kontrolünü bozarak olumsuz etkilene potansiyeline sahiptir. Dekametazona maruz bırakılmış insan periferik mononükleer hücrelerinde yapılan gen ekspresyon analizinde GK’lerin bazı durumlarda insan genomunun %20’sini kontrol edebildiği gösterilmiştir (12). Sentetik GK’lerin çoğu uzun yarı ömre sahiptir, serum proteinlerine daha az bağlanırlar ve hücrelere daha kolay etki ederler.

Hücresele düzeyde GK etkisi nükleer reseptör süper ailesine mensup, NR3C1 geni ile kodlanan ve daha önceleri tip 2 KS reseptör adı verilmiş olan GR (glukokortikoid reseptör) ve NR3C2 geni ile kodlanan daha önce tip 1 KS reseptör olarak tanımlanan MR (mineralokortikoid reseptör) aracılığı ile olur (11). GR vücutta hemen hemen tüm hücrelerde değişen yoğunlukta vardır (nötrofillerde ~5000/hücre, makrofajlarda ~10.000/hücre) ve anti-inflamatuvar etkiler ağırlıklı olarak GR $\alpha$  izoformu üzerinden gerçekleşir (13). GK’ler GR’e bağlandığında sitoplazmada yerleşmiş olan reseptör yapısal değişikliğe giderek, nükleusa transloke olur, DNA ve bazı proteinlere bağlanarak bir dizi hücresele olayı başlatır (14). GK’lerin etkileri hücre ve doku spesifiktir, genomik ve genomik olmayan etkileri vardır (15). GK’lerin genomik etkileri dimerik reseptör-ligand kompleksinin hedef genlerde GK cevap elementleri (GRE)’ne bağlanarak transkripsiyonu indüklemesi (“transaktivasyon”) veya inhibe etmesi (“transrepressiyon”) aracılığı ile olur (14, 15). Genomik olmayan etkileri ise plazma membranı ile etkileşim, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu, sitoplazmik sinyalizasyon kaskadları üzerine etki ve mitokondriyal translokasyon ile gerçekleşir (14).

Sağlıklı insanlarda adrenal GK’ler anti-inflamatuvar ve immün modülatuvar etkiye sahiptir. Anti-inflamatuvar etkilerin ortaya çıkışında genomik ve genomik olmayan etkiler birbirini tamamlayıcı rol oynar (16). Genomik etkilerin ortaya çıkması için zamana ihtiyaç varken genomik olmayan etkiler hemen ortaya çıkar. Enfeksiyon ya da travmaya cevaben gelişen akut adrenal GK salınımının immünolojik aşırı cevabı önlemeye yönelik dengeleyici (homeostatik) bir mekaniz-

ma olduğu düşünülmektedir (11). Böyle bir durumda GK’ler nöroendokrin ve immün sistem aracılığı ile yeterli bir cevap oluşmasına aracılık ederken homeostatik düzenlemenin üç aşaması olduğu düşünülmektedir (13). Birinci aşama doğal immünitenin aktivasyonu ve güçlendirilmesi, ikinci aşama inflamasyonun baskılanması, üçüncü aşama ise dönüşüm ve onarım olarak tanımlanabilir, bu aşamaların detayları Şekil 1’de gösterilmiştir (13).



### Şekil 1

GK’lerin homeostatik düzenleme mekanizmaları ve aşamaları

Sepsis ya da ARDS hastalarında bu nöroendokrin homeostatik kompensasyon mekanizmasının tükendiği ve ciddi hastalık ilişkili göreceli bir KS eksikliği (“critical illness-related corticosteroid deficiency”-CIRCI) geliştiği bilinmektedir (13). Ancak bu göreceli KS eksikliğinde gerçek anlamda organik bir HPA aks hasarı yoktur (17). Bu konuda 2017 yılında SCCM (Corticosteroid Guideline Task Force of The Society of Critical Care Medicine) ve ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) yoğun bakım hastalarında GK tedavisine dair bir kılavuz yayınlamışlardır (18). Kritik hastalarda bu KS eksikliğine sekonder gelişen

kontROLSÜZ sistemik inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyonun akut/kronik kritik hastalıkta morbidite ve mortalitede temel mekanizma olduğu düşünülmektedir (13). Dolayısıyla bu noktada verilen KS tedavisinin hastalığın rezolüsyonunu hızlandırdığı bilinmesine karşın, bu GK tedavisinin prensiplerine kılavuzluk edebilecek randomize kontrollü çalışmalar azdır (13). Buna sebep çalışmalarda hasta popülasyonunda etiyojinin ve hastalık şiddetinin heterojen olması, farklı KS tiplerinin değişen doz ve sürede verilmesi, KS tedavisi zamanlamasının değişken olmasıdır (13). Doz açısından, ARDS'de günlük 1500 mg hidrokortizona eşdeğer GK (300 mg metilprednizolon veya 56.3 mg deksametazon) yüksek doz, 500-1500 mg hidrokortizona eş değerler ise orta düzeyde kabul edilebilirler (13). Deneysel ve klinik araştırmalar puls dozlarda (1000 mg/gün) metilprednizolonun ARDS'de fayda getirmediğini göstermiştir (19-21). GK tipinin seçiminde ise ilgili GK'in akciğer penetrasyonu, akciğerde inaktivasyon düzeyi ve klasik genomik ve klasik olmayan etkiler bakımından taşıdığı güç olmak üzere üç temel başlık önemlidir. Akciğer penetrasyonu açıs-

sından yapılan bir çalışmada, bir akciğer segmentine direk endotoksin uygulanmadan önce kısa süreli sistemik deksametazon infüzyonu yapılan gönüllülerde, sistemik ve akciğer bazındaki anti-inflamatuvar etkiler kıyaslandığında, sitokin düzeylerinde azalma anlamında belirgin farklılık ve akciğer üzerine çok düşük bir etki görülmüştür (22). Bu durum alveolar aralığa kısıtlı erişimi nedeniyle deksametazonun epitelyal etkisinin daha çok sistemik olduğunu düşündürmektedir. İnaktivasyon cephesinden baktığımızda ise, ilgili GK'in, aktif GK'i inaktif kortizona dönüştüren, tip 2 alveolar hücre ve endotelde bulunan 11-β hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi için ne kadar iyi substrat olduğu önem kazanır. Bu anlamda hızla inaktive edilebilen hidrokortizonun akciğerde etkisi az olurken metilprednizolon ve deksametazon 11-β hidrosisteroid dehidrogenaz enzimi için iyi birer substrat değildirlir (13). Son olarak klasik genomik ve klasik olmayan etkiler bakımından GK'lerin göreceli yaklaşık güçleri Tablo 1'de, GK'lerin GK ve MK etki anlamında eşdeğer dozları ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1** GK'lerin etki açısından kıyaslaması (23,24).

Glukokortikoid	Klasik Olmayan Etki	Klasik Genomik Etki
	Deksametazona kıyasla göreceli potansiyel	Deksametazona kıyasla göreceli potansiyel
Deksametazon	100	100
Metilprednizolon	200	42
Hidrokortizon	27	9

**Tablo 2** GK'lerin eşdeğer dozları (17).

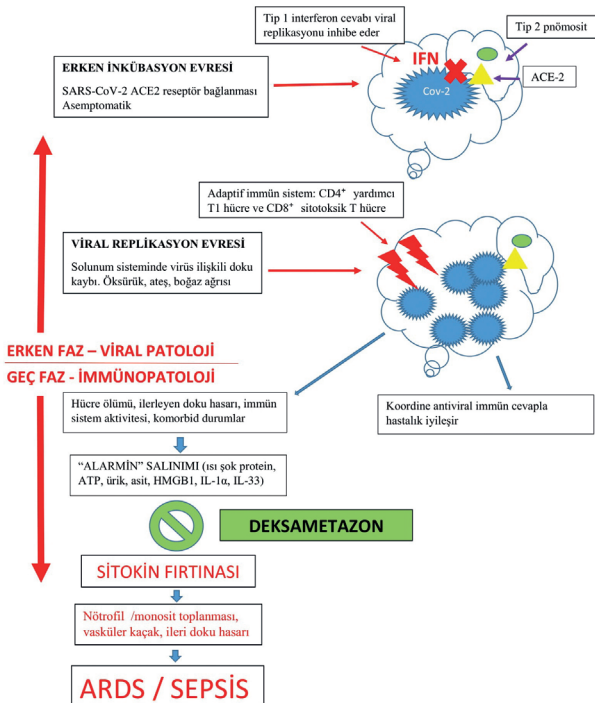
	GK Eşdeğer	MK Eşdeğer
Kortizol (endojen GK)	1	1
Hidrokortizon	1	1
Kortizon asetat	0.8	0
Prednizolon	4	0.8
Deflazakort	4	1
Metilprednizolon	5	0.5
Triamsinolon	5	0
Fludrokortizon	12	125
Betametazon	25	0
Deksametazon	26	0

GK'lerin metabolizma, hücre büyümesi, apoptozis üzerine etkileri olmakla birlikte, COVID-19 tedavisindeki katkıları muhtemelen immünsupresif özelliklerinden kaynaklanmaktadır (14,25). GK'lerin immün modülatuar etkileri hücre tipine özeldir. B hücrelerinde B hücre reseptör ve Toll-benzeri reseptör 7 sinyalizasyonu ile ilişkili genlerde azalma yaparken, anti-inflamatuvar sitokin IL-10'u artırır (26). Benzer şekilde T hücrelerinde T hücre reseptör sinyalizasyonunu ve sitokin ekspresyonunu azaltırlar (14). Yine, dendritik hücrelerde antijen sunumu, sitokin üretimi, yardımcı uyarıcı moleküllerin ekspresyonunu azaltırlar. İnsan nötrofil hücrelerinin akut (5 dakika) metilprednizolon veya hidrokortizona maruz kalması genomik olmayan yollar üzerinden nötrofil degranülasyonunu inhibe etmektedir (27). En potent anti-inflamatuvar etkileri ise damar yapısında vazodilatasyon ve lökosit toplanmasına sebep olan pro-inflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF, IL-6), kemokinler ve diğer çözünür mediyatörlerin (prostaglandin E2, lökotrien, histamin) üretimini inhibe etmeleri ile gerçekleşir (14,25). Bir randomize kontrollü çalışmada (RECOVERY) mortalite üzerinde etkisi gösterilen ilk ilaç olan ve 6 mg/gün dozunda uygulanan deksametazonun, yüksek doz GK tedavi yan etkilerine sebep olmadan, endojen kortizol aktivitesini tamamladığı ve COVID-19 ilişkili immünopatolojiyi

baskıladığı düşünülmektedir (14). COVID-19'un muhtemel patofizyolojisi ve tedavide deksametazonun yeri Şekil 2'de şematize edilmiştir. Bunun yanında deksametazonun, remdesivir gibi ama ondan daha güçlü bir şekilde, SARS-CoV-2'nin temel proteazına bağlandığı üç boyutlu bir bilgisayar programı ile gösterilerek bu etkileşimin önemli bir mekanizma olabileceği de rapor edilmiştir (28).

### COVID-19 Tedavisinde KS'nin Etkinliğini Araştıran Çalışmalar

Geçtiğimiz yıl boyunca COVID-19 hastalarında KS'nin kullanımı ile ilgili onlarca olgu sunumu, olgu serisi, gözlemsel çalışma yanında randomize kontrollü çalışmalar ile birçok sistematik derleme ve meta-analiz yayınlanmıştır (7,8,29-45). Ancak, bu konuda dönüm noktası olarak nitelenebilecek çalışma, İngiltere'de çok merkezli olarak gerçekleştirilen, ilk sonuçları Haziran 2020'de halka duyurulan, açık etiketli ve kontrollü bir çalışma olan RECOVERY'dir (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapies) (7). Çalışmada, COVID-19 klinik şüphesi veya tanısı ile hastaneye yatan hastalarda KS'ler, hidroklorokin, lopinavir/ritonavir gibi etkili olması muhtemel bazı tedavilerin olağan standart bakım ile kıyaslanması amaçlanmıştır. KS tedavisi grubundaki hastalara 10 gün süreyle veya taburculuğa kadar, oral veya IV 6 mg/gün dozunda deksametazon uygulanmıştır. Çalışmada değerlendirilecek primer sonuç 28 günlük mortalite, sekonder sonuçlar ise taburculuğa kadar geçen süre ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, deksametazon grubunda (n=2104) ölüm oranı, standart bakım alanlardan (n=4321) daha düşük (%22,9'a karşılık %25,7, p<0,001) olarak saptanmıştır. Alt grup analizlerinde, deksametazonun en fazla yarar gören invaziv mekanik ventilasyon uygulanan grup olup, bu grupta mortalitede %12 düzeyinde mutlak azalma gözlenmiştir [RR 0,64 (%95 CI, 0,51-0,81)]. Çalışmada, mekanik ventilatöre bağlı olmayıp oksijen desteği gereken grupta da deksametazonun mortaliteyi azalttığı saptanırken, oksijen desteği dahi gerekmeyen hafif hastalarda deksametazon, önceki grupların aksine, mortalitede artışa yol açmıştır (7). RECOVERY çalışmasından sonra, KS'lerin ciddi-kritik COVID-19 hastalığında etkilerini araştıran üç randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Sekiz ülkede ve 121 merkezde gerçekleştirilen REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) çalışmasında, respiratuvar veya kardiyovasküler organ desteğine ihtiyaç duyarak yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatan ciddi COVID-19 hastalarında hidrokortizonun, organ desteğinden bağımsız gün sayısı ve mortalite üzerine etkileri araştırılmıştır. RECOVERY çalışmasının sonuçlarının açıklanması üzerine, hasta



**Şekil 2**  
COVID-19'un muhtemel patofizyolojisi ve deksametazonun tedavideki yeri

alımı erken sonlandırılan bu çalışmada; 21 günlük periyotta organ desteğinden bağımsız günlerde iyileşme olasılığı hidrokortizon verilmeyen gruba göre, 7 gün süreyle sabit doz (n=137) hidrokortizon verilen grupta %93, şok-bağımlı dozlamaya (n= 141) ile hidrokortizon uygulanan grupta ise %80 yarar ihtimali ortaya koymuştur (29). Fransa'da yapılan ve benzer şekilde erken sonlandırılan CAPE-COVID çalışmasında ise çalışmayı tamamlayan 148 kritik COVID-19'lu hastanın (muhtemelen istatistiksel analiz için yetersiz sayı) 76'sına düşük doz hidrokortizon 72'sine plasebo uygulanmış, hidrokortizon ve plasebo uygulanan grupta 21. günde tedavi başarısızlığı oranı sırasıyla %42,1 ve %50,7 (p=0,29) olarak saptanmıştır (30). Aynı dönemde yayınlanan ve Brezilya'da yapılan çok merkezli, randomize, açık etiketli CoDEX çalışmasında ise orta-şiddetli ARDS eşlik eden 299 COVID-19 olgusunda, deksametazon uygulamasının, 28 günlük ventilatörden bağımsız gün sayısını istatistiksel olarak önemli düzeyde artırdığı gözlenmiştir (31). Bu çalışmalardan sonra, DSÖ REACT (Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) çalışma grubu yukarıda sözü geçen 3 çalışmayı da içeren 7 randomize çalışmanın (toplam 1703 kritik COVID-19 hastası) verilerini bir meta-analizle değerlendirmiş ve sistemik steroid uygulamasının, standart bakım veya plasebo ile kıyaslandığında, tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortaliteyi azalttığı sonucuna varmıştır (8).

Pandeminin ilan edilmesinden sonraki ilk aylarda DSÖ, viral pnömoni tedavisinde sistemik KS'lerin rutin kullanımına karşı olumsuz görüş bildirmiş, ancak astım veya KOAH ataklarında, septik şok veya ARDS durumlarında kararın yarar/zarar analizine göre bireysel olarak verilmesini önermiştir. Hem etkinlik hem de güvenliliğin değerlendirilmesi yönünden KS'lerin klinik çalışmalarda kullanılmasının ise uygun olduğunu açıklamıştır (45). DSÖ'nün bu kararında, ciddi akut respiratuvar sendrom (SARS) ve Orta Doğu respiratuvar sendromu (MERS) etkenleri olan önceki koronavirüs salgınları ile influenza salgınlarında steroidlerin yararının gösterilememesi, hatta viral klirenste gecikme gibi olumsuz etkilerin gözlenmesi etkili olmuştur. Ancak yukarıdaki randomize kontrollü çalışmaların sonuçlanmasıyla birlikte DSÖ, 2 Eylül 2020'de COVID-19'da KS'lerin kullanımına ilişkin bir kılavuz yayınlamış ve bu kılavuzda, ciddi ve kritik hastalarda kullanımı güçlü öneri ile desteklerken ciddi olmayan hastalıkta kullanımdan kaçınılmasına koşullu öneri getirmiştir (46). Bu önerilerin temel aldığı sekiz randomize kontrollü çalışmanın özellikleri Tablo 3'te görülmektedir. Son güncellemesi Ocak 2021'de olan DSÖ yaşayan kılavuzu ve aynı dönemde güncellenen Sepsiste Sağlıkım Seferberliği Kılavuzu da benzer önerileri içermektedir (47,48). Aralık 2020'de yayınlanan,

randomize kontrollü ve gözlemsel 44 çalışmayı içeren (20.197 hasta) ve COVID-19'da KS'lerin etkinliği ve güvenliliğini değerlendiren bir meta-analizde de, dahil edilen çalışmaların yüksek heterojeniteye sahip olması bir dezavantaj olsa da, kortikosteroidlerin kısa vadede mortaliteyi [OR 0,72 (95%CI 0,57-0,87)] ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmada etkili oldukları gösterilmiştir (44).

Ülkemizde, T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından 12 Ekim 2020 tarihinde yayınlanan "Erişkin Hasta Tedavisini" Kılavuzunda; takipnesi olup ( $\geq 30$ /dakika), oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi  $\leq 90$  olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın ( $> 50$  tutulum) pnömoni bulgusu saptanan hasta "ağır pnömoni olgusu" olarak tanımlanmış ve bu grup hastalarda hidrosiklorokin ve/veya favipiravir tedavisinin yanısıra, oksijen ihtiyacı olanlarda 6 mg/gün deksametazonun (veya eşdeğeri glukokortikoidler örneğin 40 mg/gün prednisolon veya 32 mg/gün metilprednisolon) 10 gün kadar kullanılabilceği bildirilmiştir (49). T. C. Sağlık Bakanlığı tarafından 7 Kasım 2020'de yayınlanan "Ağır pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi" başlıklı kılavuzda ise; kortikosteroid kullanımına ilişkin olarak, 6 mg deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednizolon tedavisi başlanmasına rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz reaktanları yükselen hastalarda, risk durumları göz önüne alınarak, yüksek doz (pulse,  $\geq 250$  mg/gün metilprednizolon) steroid verilebileceği belirtilmiştir (50).

### COVID-19'da Kortikosteroid Tedavisi Hangi Hastalara Ve Ne Zaman Uygulanmalı?

RECOVERY çalışmasında deksametazonun mortalite üzerine etkisinin, randomizasyon sırasında ya invaziv mekanik ventilasyon ya da oksijen tedavisi alan hastalarda gözlenmediği, solunum desteği almayan hastalarda ise gözlenmediği rapor edilmiştir (7). Çoğunluğu gözlemsel nitelikte 73 çalışmayı içeren bir meta-analizde de KS'lerin mortalite üzerine yararı yalnız ciddi COVID-19 hastalarında gösterilmiştir [OR, 0,65; 95% CI, 0,51-0,83; p= 0,0006] (43). Benzer şekilde, farklı hastalık şiddetine sahip COVID-19 hastalarında KS'lerin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde, tedavinin olumlu etkileri yalnız ciddi hasta grubunda gösterilebilmiştir (51).

DSÖ KS'lerin kritik ve ciddi COVID-19 hastalarında kullanımını önermekte, ciddi olmayan hastalıkta ise kullanımdan kaçınılmasını koşullu olarak önermektedir (46). DSÖ rehberlerinde kritik hastalık; ARDS, sepsis, septik şok veya mekanik ventilasyon (invaziv veya noninvaziv) ya da vazopressör tedavi gibi yaşamı sürdürme tedavilerinin uygulanmasını gerektiren

diğer durumlar şeklinde tanımlanmaktadır. Ciddi hastalık tanımı ise; aşağıdakilerden herhangi birinin varlığını gerektirmektedir:

- Oda havasında oksijen saturasyonunun  $<90$  olması.
- Erişkinlerde ve 5 yaşından büyük çocuklarda solunum hızının dakikada  $>30$  soluk; 2 aydan küçük çocuklarda  $\geq 60$  soluk; 2-11 aylık çocuklarda  $\geq 50$  soluk ve 1-5 yaş arası çocuklarda  $\geq 40$  soluk olması.

- Ciddi solunum sıkıntısı belirtileri (örn. yardımcı kasların kullanımı, bir cümleyi tamamlayamama; çocuklarda göğüs duvarında çok şiddetli çekilmeler, inleme, santral siyanoz veya herhangi bir diğer genel tehlike işaretinin varlığı).

Ciddi veya kritik COVID-19 bulgularından hiçbirinin olmadığı hastalar ise "ciddi olmayan" hastalar olarak sınıflandırılmaktadır. RECOVERY çalışması yanında, beş gözlemsel çalışmayı içeren ve kritik-olmayan

Tablo 3

COVID-19'da sistemik kortikosteroidlerin etkileri ile ilgili, DSÖ sistematik derlemesine dahil edilen çalışmaların özellikleri (46).

	DEXA-COVID19 (NCT04325061)	CoDEX (NCT04327401)	RECOVERY (NCT04381936)	CAPE-COVID (NCT02517489)	COVID STEROID (NCT04348305)	REMAP-CAP (NCT02735707)	Steroids-SARI (NCT04244591)	GLUCOCOVID	MetCOVID (NCT04343729)
Planlı örneklem büyüklüğü (N)	200	350	Mevcut değil	290	1000	Mevcut değil	80	180	420
Seçilme kriterleri	Entübe, mekanik ventilasyonda, Berlin kriterlerine göre orta-şiddetli ARDS; doğrulanmış COVID-19	Entübe, mekanik ventilasyonda, Berlin kriterlerine göre orta-şiddetli ARDS, ARDS başlangıcı < randomizasyondan 48 saat önce, muhtemel veya doğrulanmış COVID-19	Entübe, kuşku veya doğrulanmış COVID-19 (bu meta-analiz için)	Minimum şiddet: YBÜ veya ara yoğun bakım ünitesine yatırılmış, oksijen tedavisi altında (minimum 6 L/dk), muhtemel veya doğrulanmış COVID-19	Minimum şiddet: oksijen tedavisi altında (minimum 10 L/dk), doğrulanmış COVID-19	FiO <sub>2</sub> en az 0.4 ve 30 L/dk veya daha yüksek olmak üzere yüksek akım nazal oksijen alan ve YBÜ'ye yatan; noninvasif veya invaziv ventilatuar destek; veya vazopressörler alan, muhtemel veya doğrulanmış COVID-19	Pozitif basınçlı ventilasyon altında (invaziv veya non-invaziv) veya yüksek akım nazal kanülle 45 L/dk dan fazla iken PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 ile YBÜ'de yatan, doğrulanmış COVID-19	Semptom süresi en az 7 gün, akciğer grafisi veya BT'de akciğer hastalığının radyolojik kanıtı olan, anormal gaz değişimi ile orta-şiddetli hastalık: PaFi (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) < 300, veya SAFI (SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) < 400, veya Brescia-COVID Respiratuar Şiddet Skalası'ndan en az iki kriteri bulunun; laboratuvar parametreleri hiper-inflamatuvar durumu düşündüren: serum C reaktif protein (CRP) > 15 mg/dL, D-Dimer > 800 mg/dL, ferritin > 1000 mg/dL veya IL-6 düzeyleri > 20 pg/mL	COVID-19 için klinik ve/veya radyolojik kanıt ile hastanede yatan hastalar (ateş ve öksürük, dispne gibi herhangi bir solunumsal semptom ve/veya BT'de buzlu cam görünümü veya pulmoner konsolidasyon), dahil edilme tarihinde 18 yaşında veya daha büyük olan; oda havasında SpO <sub>2</sub> ≤ 94 veya destek oksijen tedavisi kullanan veya invaziv mekanik ventilasyon uygulanan
Kortikosteroid girişi ve düşük veya yüksek doz olarak sınıflama	Yüksek: Günde 20 mg IV Deksametazon x 5 gün, sonra günde 10 mg IV x 5 gün	Yüksek: Günde 20 mg IV Deksametazon x 5 gün, sonra günde 10 mg IV x 5 gün	Düşük: Günde 6 mg Deksametazon oral/IV	Düşük: Hidrokortizon IV devamlı infüzyon x 8 veya 14 gün (Günde 200 mg x 4 veya 7 gün, Günde 100 mg x 2 veya 4 gün, Günde 50 mg x 2 veya 3 gün)	Düşük: Hidrokortizon Günde 200 mg IV x 7 gün (devamlı veya 6 saatte bir bolus olarak)	Düşük: Hidrokortizon 6 saatte bir 50 mg IV x 7 gün	Yüksek: Metilprednizolon 12 saatte bir 40 mg IV x 5 gün	Yüksek: Metilprednizolon 12 saatte bir 40 mg IV x 3 gün ve sonra 12 saatte bir 20 mg IV x 3 gün	Yüksek: Metilprednizolon 12 saatte bir 0,5 mg/kg IV x 5 gün



Tablo 3  
Devamı

COVID-19'da sistemik kortikosteroidlerin etkileri ile ilgili, DSÖ sistematik derlemesine dahil edilen çalışmaların özellikleri (46).

	DEXA-COVID19 (NCT04325061)	CoDEX (NCT04327401)	RECOVERY (NCT04381936)	CAPE-COVID (NCT02517489)	COVID STEROID (NCT04348305)	REMAP-CAP (NCT02735707)	Steroids-SARI (NCT04244591)	GLUCOCOVID	MetCOVID (NCT04343729)
Kontrol girişimi	Standart bakım	Standart bakım	Standart bakım	Plasebo	Plasebo	Standart bakım	Standart bakım	Standart bakım	12 saatte bir salın solüsyonu x 5 gün
Primer sonuç	60 günlük mortalite	Ventilatörden bağımsız günler	28 günlük mortalite	21 günlük tedavi başarısızlığı (ölüm veya mekanik ventilasyona ya da yüksek akım oksijen tedavisine ısrarlı bağımlılık)	28. günde yaşam desteği olmaksızın sağ geçirilen günler	21. güne kadar hastane mortalitesi ve YBÜ'de organ desteği olmadan geçen günlerin bileşimi	7. ve 14. günlerde aşağı akciğer hasarı skoru	Hastanede tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, YBÜ'ye yatışta artışı veya solunum yetmezliğinde non-invaziv ventilasyon gerektirecek progresyonu içeren bileşik sonlanım noktası	28 günlük mortalite
Mortalite sonucu	28 günlük	28 günlük	28 günlük	21 günlük	28 günlük	28 günlük	30 günlük	Hastanede	28 günlük
Ciddi advers olayların tanımlanması	Sekonder enfeksiyonlar: pnömoni, sepsis ve benzeri; pulmoner embolizm	Mortalite; enfeksiyonlar; insülin kullanımı	Etkene-özel mortalite; ventilasyon; renal diyaliz; kardiyak aritmiler (bir alt grupta); çalışma tedavisine bağlı olduğu düşünülen diğer ciddi advers olaylar	Protokolda belirtilen bazıları ile hastanın hastalığı ya da komorbiditelerine bağlı olarak beklenen advers olaylar dışındaki tüm ciddi advers olaylar	Yeni septik şok epizotları (Sepsis-3 kriterleri); invaziv fungal enfeksiyon; klinik olarak önemli GI kanama; anafilaksi	ICH-GCP* ile (önceden çalışma sonlanım noktası olarak alınmayan olaylar, örn. mortalite) ve akla uygun şekilde çalışmaya katılmadan dolayı ortaya çıkmış olabilecek olay	Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar; barotrauma; ciddi hiperglisemi; transfüzyon gerektiren GI kanama; edinilmiş güçsüzlük (bu olaylar ciddi ve ciddi olmayan şekilde kategorize edilmemişti)	Hiperglisemi	Sepsis veya 7. Günde alınan kan kültüründe pozitiflik; hiperglisemiye bağlı insülin
Yer	İspanya	Brezilya	Birleşik Krallık	Fransa	Danimarka	Avustralya, Yeni Zelanda, Birleşik Krallık; Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa Birliği	Çin	İspanya	Brezilya

\*ICH: The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, GCP: Good Clinical Practice.

hastalarda KS tedavisi sonuçlarını değerlendiren bir sistematik derleme, DSÖ'nün bu hastalardaki önerisini destekler sonuca ulaşmıştır (52).

KS'ler inflamatuvar cevabı baskıladıklarından COVID-19 hastalarında tedavinin zamanlaması da önemlidir. KS'leri çok erken dönemde kullanmak, immün aktivasyonu baskılayıp viral klirensi zayıflatabilir, çok geç dönemde kullanmak ise geri çevrilmesi güç olan ARDS tablosundaki bir hastada etkisinin yetersiz kalmasına yol açabilir. RECOVERY çalışmasında semptomların başlamasının 7. gününden sonra tedavi verilen hastalarda başarı gözlenirken, daha erken dönemde tedavi başlanan grupta aynı sonuca ulaşamamıştır (7). KS tedavinin hastalığın 2. haftasında uygulanması ile 1. ve 3. haftalarda uygulanmasını hiç tedavi verilmemesi ile karşılaştıran retrospektif bir çalışmada da, ikinci hafta metilprednizolon puls tedavisi uygulanan hastaların, KS almayanlara göre COVID-19 nedeni ölüm veya ölüm/endotrakeal entübasyon sonuç parametreleri açısından avantajlı olduğu gözlenirken; 1. veya 3. hafta metilprednizolon

puls uygulanan hastaların KS almayanlara göre daha yüksek risk taşıdıkları saptanmış ve tedavide zamanlamanın önemi vurgulanmıştır (53).

KS'lerin terapötik penceresi muhtemelen aşırı inflamasyonun erken dönemidir ve bu dönem muhtemelen kişiden kişiye ve dinamik olarak değişkenlik göstermektedir. Terapötik pencere dönemi için muhtemel bir belirtecin araştırıldığı Li ve arkadaşlarının çalışmasında ise, radyolojik progresyon olan hastalarda, progresyona eşlik eden, hatta öncesinde değerinde yükselme olan belirteç LDH olarak belirlenmiş; LDH düzeyi >2xNÜS (normal üst sınır) olanların almayanlara göre kritik hastalık geliştirme oranları %30'a karşılık %4,3 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar KS'lerin özellikle LDH, normalin üst sınırının 2 katına ulaşmadan önce verilmesinin, yani terapötik pencerede uygulanmasının, anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır. Hem belirtecin ortaya konulduğu hasta grubunda hem de doğrulama kohortunda, KS'lerin erken (LDH < 2xNÜS iken) verildiği hastalarda, kontrol grubuna (ya daha geç tedavi verilen ya da KS verilmeyen hastalar)

göre invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının daha düşük olduğu görülmüştür (Shangai grubunda %10,6'ya karşı %33,3; doğrulama kohortunda ise %45'e karşılık %74,2) (54).

### COVID-19 Tedavisinde Hangi KS Molekülü Tercih Edilmeli?

Sentetik KS'lerin ortak anti-inflamatuvar etkileri olsa da, biyoeşdeğerlikleri ve farklı kinetikleri de göz önünde bulundurulmalıdır (55). Hidrokortizon, septik şokta, 200-400 mg/gün dozunda kritik hastalığa bağlı kortikosteroid yetmezliğinden (CIRCI) sakınmada endikedir, anti-inflamatuvar etkinliği düşük olup, yarı ömrünün kısa olması nedeniyle 8 saatte bir uygulanmalıdır. Buna karşılık, metilprednizolon, ciddi ARDS'de 0,5-2 mg/kg/gün dozunda endikedir; uzun yarı ömrü olup akciğere penetrasyonu iyidir ve günde bir kez uygulanabilir. Son olarak, en güçlü sentetik KS olan deksametazon ise, yaygın olarak anti-ödem özelliği nedeniyle kullanılır ve en tutarlı etki süresine sahip olan KS'dir (55). İki büyük meta-analizde COVID-19 hastalarının tedavisinde en sık tercih edilen KS metilprednizolon olmuştur (43,44). Yapılan deneysel bir çalışmada da SARS-CoV-2'nin oluşturduğu hücresel değişiklikleri geri çevirmede en etkili KS'nin metilprednizolon olduğu saptanmıştır (56).

Literatürde farklı KS moleküllerinin COVID-19'da klinik etkinliğini kıyaslayan iki küçük çalışma mevcuttur (57,58). Her ikisi de Pakistan'da yapılmış olan çalışmaların ilkinde, ara yoğun bakımda BiPAP tedavisi alan ve tedavide metilprednizolon ve deksametazon tercih eden iki farklı ekibin hastalarından oluşan 30'ar kişilik iki grubun verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve deksametazonun PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranını düzeltmede daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (57). Diğer çalışmada ise, deksametazon (n=35) veya metilprednizolon (n=65) tedavisi verilen hasta grupları arasında ne yoğun bakıma transfer, ventilatör ihtiyacı ve mortalite yönünden, ne de yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (58). Daha önce sözü edilen ve kritik hastalarda KS'lerin mortaliteyi azalttığına dair meta-analizde de deksametazon ve hidrokortizonun benzer etkiye sahip olduğu saptanmıştır (8).

### COVID-19'da KS Tedavi Dozu ve Süresi

DSÖ ciddi/kritik COVID-19 hastalarında 6 mg oral veya IV deksametazon ya da 8 saatte bir 50 mg IV hidrokortizon tedavisinin, 7-10 gün süreyle uygulanmasını önermektedir. Tedavide çoğunlukla metilprednizolonun kullanıldığı yakında yayınlanmış iki meta-analizde ise metilprednizolon dozu çoğu hastada <2 mg/kg/gün olarak belirtilmektedir (43,44). Ancak literatürde, KS'lerin daha yüksek dozlarda uygulan-

dığı az sayıda çalışma da mevcuttur. Üç gün puls steroid (500-1000 mg metilprednizolon) tedavisinin uygulandığı ve azaltılarak kesildiği yedi olgudan oluşan bir seride, tüm olguların bir hafta içinde mekanik ventilatörden ayrılabilirdikleri bildirilmiştir (59). Puls steroid tedavisi ile ilgili olarak yapılmış tek propektif çalışma, İran'da yapılan tek-kör randomize-kontrollü çalışmadır (60). Standart bakım (n= 34) ile buna ilave 3 gün 250 mg IV metilprednizolon uygulanmasını (n= 34) karşılaştıran çalışmada, iyileşme ve ölüm oranları açısından metilprednizolon lehine anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak, çalışma düzenindeki kısıtlılıklar ve dahil edilen hasta sayısının azlığı nedeniyle çalışma sonuçlarının dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (61). Ciddi COVID-19 hastalarında, yüksek ( $\geq 250$  mg/gün) (n=177) ve standart doz ( $\leq 1,5$  mg/kg/gün) (n=396) metilprednizolon tedavilerinin retrospektif olarak karşılaştırıldığı bir gözlemsel çalışmada ise yüksek doz alan grupta standart doz alan gruba göre mortalite çok daha yüksek bulunmuş (%18,6'ya karşılık %39), bu durumun yüksek doz alan grubun hastalık şiddetinin fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülse de, mortalite oranının gençlerde benzer iken, yaş arttıkça artması nedeniyle, özellikle 70 yaş üzerindeki hastalarda puls steroid tedavisi uygulanırken çok dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (62). Literatürde bu konuya ilişkin olarak, yüksek doz steroid tedavisinin, deneyimli göğüs hekimleri ve radyologlar tarafından tanı konulan COVID-19 organize pnömoni veya akut fibrinöz ve organize pnömoni olgularında uygulanması önerisi de mevcuttur (63).

Tedavi süresi ile ilişkili olarak ise, uzamış KS tedavinin hastalık sonrası fibrozisi önlediğine dair bir kanıt bulunmaması ve aksine trombotik komplikasyonları ve uzamış COVID sendromu semptomlarını kötüleştirme olasılığı nedeniyle 10 günden daha uzun süreli tedaviden kaçınılması önerilmiştir (64).

### COVID-19'da Uygulanan Kortikosteroid Tedavisinin Yan Etkileri

COVID-19 hastalarında KS tedavisi uygulanırken en önemli çekincelerden birisi tedavinin viral klirens üzerine etkisidir. İki büyük meta-analizin sonuçları incelendiğinde, dahil edilen çalışmaların bazılarında KS'lerin viral klirens uzamaya yol açtığı gözlenirken, bazılarında sürenin değişmediği, az sayıda çalışmada ise KS uygulanan grupta sürenin daha kısa olduğu görülmüştür. Düşük doz KS tedavinin viral klirens üzerine etkilerinin az olduğu, öte yandan viral klirens gecikmenin prognoz ile ilişkisinin net olmadığı belirtilmiştir (43,44).

KS tedavisinin sekonder infeksiyon gelişimi üzerine etkileri, van Paassen ve arkadaşlarının meta-analizin-

de, 44 çalışmanın altısında araştırılmıştır (44). Bu altı çalışmanın üçünde KS grubunda geniş spektrumlu antibiyotikler daha sık kullanılmış, ikisinde sekonder infeksiyonlar ve sepsis atakları daha sık tanımlanmıştır. Sadece bir çalışmada ise KS grubunda sekonder infeksiyonlar daha düşük oranda saptanmıştır. Cano ve arkadaşlarınınca yayınlanan meta-analizde ise KS grubunda kan infeksiyonları, sekonder infeksiyonlar ve pulmoner aspergillozun daha sık gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur (43). Aynı meta-analizde KS alan ve almayan hasta gruplarında hiperglisemi oranı, sırasıyla %60 ve %48 olarak saptanmıştır, bu nedenle özellikle diyabetik COVID-19 hastalarında glisemik kontrolün güç olacağı akılda tutulmalıdır. COVID-19 tedavisinde KS ve heparin birlikte uygulandığında gastrointestinal kanama riskinin artması beklenen bir durumdur. Yine bu hastalara özgü olarak, pnömotoraks iyileşmesinde gecikme (yüksek elastansa sahip H fenotipli hastalarda yüksek PEEP ve yüksek ortalama basınç, barotravma riskini artırır), mekanik ventilatöre bağlı hastalarda nöromusküler blokaj yapan ajanlara direncin artması gibi yan etkiler beklenebilir (65).

KS'lerle ilgili diğer bir durum da, kesilirken dikkatli olunmasıdır, çünkü HPA aks baskılanması nedeniyle hastalarda gelişebilecek adrenal yetmezlik natural killer hücre fonksiyonlarında önemli kayba yol açarak virüsle infekte hücrelerin eliminasyonunu bozabilir.

Sonuç olarak, kortikosteroidler ciddi-kritik COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmaktadır. Ancak bu hastalarda KS tedavisinin türü, uygun dozu, zamanlaması, tedavi süresince takip edilecek parametreler, KS'lerin diğer ilaçlarla etkileşimi veya birlikte kullanımı gibi konularda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Recovery Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396 (24): 1345-1352.
3. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021; 384 (6): 497-511.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-1242.
5. Esmailzadeh A, Elahi R. Immunobiology and immunotherapy of COVID-19: A clinically updated overview. *J Cell Physiol* 2020 Oct 6; 10.1002/jcp.30076.
6. Lee C, Choi WJ. Overview of COVID-19 inflammatory pathogenesis from the therapeutic perspective. *Arch Pharm Res* 2021 Jan 4; 1-18.
7. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med* 2020 Jul 17; NEJ-Moa2021436.
8. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA* 2020 Oct 6; 324(13): 1-13.
9. Oster H, Challet E, Ott V, Arvat E, de Kloet ER, Dijk DJ, et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocr Rev* 2017; 38 (1): 3-45.
10. Kim P, Oster H, Lehnert H, Schmid SM, Salamat N, Barclay JL, et al. Coupling the circadian clock to homeostasis: the role of period in timing physiology. *Endocr Rev* 2019; 40 (1): 66-95.
11. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocr Rev* 2020; 41 (3): 470-490.
12. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J* 2020; 16(1): 61-71.
13. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochweg B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46(12): 2284-2296.
14. Cain DW, Cidlowski JA. After 62 years of regulating immunity, dexamethasone meets Covid-19. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(10): 587-588.
15. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol Immunol* 2021; 18(2): 269-278.
16. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tilba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: an updated view. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 40(1): 38-49.
17. Ferràu F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. What we have to know about corticosteroid use during Sars-Cov-2 infection. *J Endocrinol Invest* 2021; 44(4): 693-701.
18. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part 1): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care Med* 2017; 45(12): 2078-2088.
19. Teng D, Pang QF, Yan WJ, Zhao Xin W, Xu CY. The harmful effect of prolonged high-dose methylprednisolone in acute lung injury. *Int Immunopharmacol* 2013; 15(2): 223-226.
20. Takaki M, Ichikado K, Kawamura K, Gushima Y, Suga M. The negative effect of initial high-dose methylprednisolone and tapering regimen for acute respiratory distress syndrome: a retrospective propensity matched cohort study. *Crit Care* 2017; 21(1): 135-141.
21. Kido T, Muramatsu K, Asakawa T, Otsubo H, Ogoshi T, Oda K, et al. The relationship between high-dose corticosteroid treatment and mortality in acute respiratory distress syndrome: a retrospective and observational study using a nationwide administrative database in Japan. *BMC Pulmonary Med* 2018; 18(1): 28-34.
22. Bartko J, Stiebellehner L, Derhaschnig U, Schoergenhofer C, Schwameis M, Prosch H, et al. Dissociation between systemic and pulmonary anti-inflammatory effects of dexamethasone in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(5): 865-877.
23. Croxtall JD, Van Hal PTW, Choudhury Q, Gilroy DW, Flower RJ. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol* 2002; 135(2): 511-519.
24. Buttgerit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for nongenomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol* 1999;

- 58(2): 363-368.
25. Alexaki VI, Henneicke H. The role of glucocorticoids in the management of COVID-19. *Horm Metab Res* 2021; 53(1): 9-15.
  26. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell-type dependent transcriptional responses. *J Exp Med* 2019; 216(2): 384-406.
  27. Liu L, Wang YX, Zhou J, Long F, Sun HW, Liu Y, et al. Rapid non-genomic inhibitory effects of glucocorticoids on human neutrophil degranulation. *Inflamm Res* 2005; 54(1): 37-41.
  28. Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A, Chowdhuri S. Potential therapeutic use of corticosteroids as SARS CoV-2 main protease inhibitors: a computational study. *J Biomol Struct Dyn* 2020 Oct 23: 1-14.
  29. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(13): 1317-1329.
  30. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantegève F, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020; 324(13): 1298-1306.
  31. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(13): 1307-1316.
  32. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, Liang Y. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2020; 34(6): 1502-1511.
  33. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(1): e13-e20.
  34. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, et al. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: A systematic review of the literature. *Front Med (Lausanne)* 2020 Apr 24; 7: 170.
  35. Lu S, Zhou Q, Huang L, Shi Q, Zhao S, Wang Z, et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2020; 8(10): 627.
  36. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroids in the management of COVID-19: A systemic review and a clinician's perspective. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(5): 971-978.
  37. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, Kow SC, Mazhar F, Merchant Ha, et al. Mortality in COVID-19 patients with ARDS and corticosteroids use: A systematic review and metaanalysis. *Exp Rev Respir Med* 2020; 14(11): 1149-1163.
  38. Yousefifard M, Mohamed Ali K, Aghaei A, Zali A, Madani Neishaboori A, Zarghi A, et al. Corticosteroids in the management of COVID-19: A systemic review and metaanalysis. *Iran J Public Health* 2020; 49(8): 1411-1421.
  39. Sarkar S, Khanna P, Soni KD. Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93(3): 1538-1547.
  40. Cheng W, Li Y, Cui L, Chen Y, Shan S, Xiaou D, et al. Efficacy and safety of corticosteroid treatment in patients with COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *Front Pharmacol* 2020 Sep 9; 11: 571156.
  41. Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, et al. Association of corticosteroids use and outcome in COVID-19 patients: A systematic review and metaanalysis. *J Infect Public Health* 2020; 13(11): 1652-1663.
  42. Budhathoki P, Shrestha DB, Rawal E, Khadka S. Corticosteroids in COVID-19: Is it rational? A systematic review and metaanalysis. *SN Compr Clin Med* 2020 Oct 19; 1-21.
  43. Cano EJ, Fuentes XF, Campioli CC, O'Horo JC, Saleh OA, Odeyemi Y, et al. Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2021;159(3):1019-1040. (Epub 2020 Oct 28.)
  44. Van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID 19 patients: A systematic review and metaanalysis on clinical outcomes. *Critical Care* 2020 Dec 14; 24(1): 696.
  45. WHO. Clinical management of COVID-19 interim guidance. 27 May 2020. [www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2020/clinical-management-of-covid-19-interim-guidance,-27-may-2020](http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2020/clinical-management-of-covid-19-interim-guidance,-27-may-2020).
  46. WHO. Corticosteroids for COVID-19. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1.
  47. WHO. COVID-19 Clinical management: living guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
  48. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med* 2021 Mar 1; 49(3): e219-e234.
  49. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. 12 Ekim 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>
  50. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. 7 Kasım 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39297/0/covid-19rehberiaagirpnomoniardssepsisve-septiksokyonemipdf.pdf>
  51. Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Ludhmila AJ, et al. Corticosteroids for patients with coronavirus disease 2019 with different disease severity: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 35(2): 578-584.
  52. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep* 2020 Dec 1; 10(1): 20935.
  53. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, Dunder S, Dominguez J, Garcia-Escudero P, et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS One* 2020 Sep 22; 15(9): e0239401.
  54. Li Y, Zhou X, Li T, Chan S, Yu Y, Ai J-W, et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 1869-1877.
  55. Berton AM, Prencipe N, Giordano R, Ghigo E, Grotoli S. Systemic steroids in patients with COVID-19: pros and contras, an endocrinological point of view. *Endocrinol Invest* 2021 Apr; 44(4): 873-875. (Epub 2020 Jun 8).
  56. Draghici S, Nguyen TM, Sonna LA, Ziraldo C, Vanciu R, Fadel R, et al. COVID-19: disease pathways and gene expression changes predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. *Bioinformatics* 2021 Mar 9; btab163.
  57. Rana MA, Hashmi M, Qayyum A, Pervaiz R, Saleem M, Munir MF, et al. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in improving PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio among COVID-19 patients. *Cureus* 2020; 12(10): e10918.
  58. Fatima SA, Asif M, Khan KA, Siddique N, Khan AZ. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. *Ann Med Surg* 2020 Dec; 60: 413-416.
  59. So C, Ro S, Murakami M, Imai R, Jinta T. High dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series.

- Respirol Case Rep 2020 Jun 4; 8(6): e00596.
60. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020 Dec 24; 56(6): 2002808.
  61. Chalmers JD. Pandemic trials: evidence-based medicine on steroids. *Eur Respir J* 2020 Dec 24; 56(6): 2004116.
  62. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, Beltrán-Corbellini Á, Rodríguez-Jorge F, Fernández-Velasco JI, et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021 Apr; 40(4): 761-769. (Epub 2020 Oct 20)
  63. Gogali A, Kyriakopoulos C, Kostikas K. Corticosteroids in COVID-19: One size does not fit all. *Eur Respir J* 2021 Feb 11; 2100224.
  64. Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet* 2021 Jan 9: e8.
  65. Mattos-Silva P, Felix NS, Silva PL, Robba C, Battaglini D, Pelosi P, et al. Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2020 Sep; 280: 103492.

# ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ BAKIŞ AÇISIYLA YENİ KORONAVİRÜS HASTALIĞI

## NOVEL CORONAVIRUS DISEASE FROM PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY PERSPECTIVE

Müge ATAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D., Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

**Cite this article as:** Atar M. Novel Coronavirus Disease from Pediatric Endocrinology Perspective. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):209-213.

### Öz

Tüm dünyayı sarsan yeni koronavirüs hastalığının erişkin çağda endokrinolojik hastalığı olan bireylerde daha ağır seyrettiği bilinmektedir. Çocukluk çağında obezitenin yüksek mortalite oranları ile ilişkisi öne sürülmektedir. Diyabet ekibi ile yakın iletişim halinde olması gereken Tip 1 diyabet (T1D) tanılı hastaların uzaktan eğitim ve teletıp yöntemleri ile desteklenmesi gerekmektedir. Adrenal yetmezlik ve T1D nedeniyle izlenen hastalar enfekte olmaları halinde özel yaklaşımlarla tedavilerinde değişikliklere gereksinim duyacaklardır. Karantina kuralları gereği rutin alışkanlıklarının dışına çıkan çocuklarda obezite sıklığında artış, bunun bir sonucu olarak da puberte prekoks sıklığında artış görülmektedir. Çocuklara evde dahi olsa egzersiz yapılması, sağlıklı beslenme rutinlerinden uzaklaşmamları gerektiği hatırlatılmalı, bu konuda desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19,, tip 1 diyabet, obezite, puberte prekoks

### Abstract

The new coronavirus disease, which affects the whole world, has a more severe course in individuals with endocrinological disease in adulthood. Childhood obesity is suggested to be associated with high mortality rates. Patients diagnosed with Type 1 diabetes (T1D) who need to be in close contact with the diabetes team should be supported with online education and telemedicine methods. Patients who are followed with adrenal insufficiency and T1D diagnosis will need changes in their treatment with special approaches if they become infected. There is an increase in the frequency of obesity in children who go beyond their routine habits due to quarantine rules, and as a result, the frequency of precocious puberty increases. Children should be reminded to exercise even at home and not to stay away from healthy eating routines, and they should be supported in this regard.

**Keywords:** COVID-19, type 1 diabetes, obesity, precocious puberty

### Giriş

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19)'a bağlı ağır solunum yetmezliği olgularından dünya çapında milyonlarca insan etkilenmiştir. Ölümcül seyreden vakaların özellikle kronik hastalığı olan erişkinlerde daha çok

görüldüğü ve mortal seyrettiği saptandığından, çocukluk çağındaki kronik endokrinolojik patolojisi olan çocuklardaki durum aileler için kaygı uyandırmaktadır. Şu ana kadar yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) enfeksiyonlarının adrenal yetmezlik (AY), obezite ve tip 1 diyabet (T1DM) nedeniyle izlenen çocuklarda daha

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** drmugeatar@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.03.2021• **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** M.A. 0000-0002-9153-8580

sık görüldüğüne dair bir veri yoktur ancak özellikle pandemi sürecinde fiziksel aktivitenin azlığı ve stres gibi nedenlerden dolayı obezite ve puberte prekoks sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu yazıda çocukluk çağındaki endokrinolojik hastalıklar ile COVID-19 sürecinin nasıl ilerlediği ve COVID-19 pandemisinin endokrinolojik sonuçları özetlenmiştir.

### Adrenal Yetmezlik

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının AY tanısı olan çocuklarda daha sık görüldüğüne dair henüz kesin bir bilgi yoktur. Ancak AY olan çocuklarda daha önce başka enfeksiyonların daha sık görüldüğü ve buna bağlı olarak da ölümlerin sıklığının arttığı bildirilmiştir (1). AY'de doğal immün yanıt bozulmuştur (örneğin; doğal killer sitotoksitesisi) ve bu nedenle ortaya çıkan antiviral mekanizmalardaki bozukluklar özellikle solunum yolu virüs enfeksiyonlarına yatkınlık yaratmaktadır. SARS-CoV-2'nin en önemli immün yanıtı bozan etkilerinden birisi de konağın kortizol yanıtını bozmasıdır bunu adrenokortikotropik hormon (ACTH) benzeri aminoasit sekansları eksprese ederek gerçekleştirmektedir (2). Konak tarafından üretilen antikorlar aynı zamanda kendi ACTH moleküllerini de ortadan kaldırarak kortizol yanıtının sağlanamamasına neden olur. Bu nedenle SARS nedeniyle izlenen tüm hastalarda göreceli bir kortizol yetmezliği söz konusudur. Erişkinlerin yer aldığı bir çalışmada bu durum ispatlanmıştır (3). Ancak bu çalışmaya tezat olarak, bazı erişkin çalışmalarında kortizol yanıtının çok yükselebildiği ve bunun kötü prognozla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (4). Kortizol yanıtının etkilenmesine neden olan farklı bir mekanizma ise hipotalamik-hipofizer etkilenmeye bağlı olarak gelişen kortizol yetersizliğidir. SARS nedeniyle izlenen hastalarda görülebilen santral hipotiroidizm ve DHEAS düşüklüğü geçici olarak ortaya çıkan hipofizit veya hipotalamik hasarı düşündürmektedir (5).

Topikal, inhale, oral, intraartiküler veya parenteral yol ile verilen kronik ekzojen glukokortikoid tedavileri sıklıkla, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. İmmüsupresif etkileri nedeniyle viral enfeksiyonlara yatkınlık nedeni olabilirler. Bunun yanı sıra anti-inflamatuar etkileri nedeniyle ateşi ve diğer enfeksiyon belirtilerini maskeleyebilirler. Tüm bu nedenlerle glukokortikoid kullanan hastaların COVID-19 enfeksiyonuna yatkın oldukları, kesin bir veri olmasa da düşünülmektedir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı olarak baskılanabileceği unutulmamalı ve böyle hastalarda AY semptomları yakından takip edilerek adrenal krizin önüne geçilmelidir (6).

AY nedeniyle izlenen her hastaya akut stres durumlarında kullanmakta oldukları glukokortikoid dozunu

uygun şekilde artırmaları gerektiği belirtilmelidir. Öksürük, balgam ve ateş varlığı COVID-19 tanısını düşündürmektedir ve AY olan hastalar ivedilikle günlük glukokortikoid dozlarını üç katına çıkarmalı, semptomlar gerileyene kadar bu şekilde tedavilerine devam etmelidir. Böylece adrenal krizin önüne geçilecektir. Hastalar daha çok elektrolit içeren sıvı tüketmeli, oral sıvı alamayacak durumda olmaları halinde mutlaka sağlık kuruluşlarına başvurmalıdır. Klinik kötüleşme olan hastalara zaman kaybedilmeden parenteral hidrokortizon verilmelidir (7).

### Tip 1 Diyabet

T1D patogenezinde öne sürülen mekanizmalardan birisi genetik olarak yatkın bireylerde çevresel tetikleyici varlığıdır (8). Koronavirüslerin vücuda anjiyotensin konvertin enzim 2 (ACE2)'yi reseptör olarak kullanarak girdiği bilinmektedir ve ACE2 pankreasın beta hücrelerinde eksprese edilmektedir (9). Dahası, uzun süredir devam eden hipergliseminin, ACE2 ekspresyonunu (normalde COVID enfeksiyonu sırasında artar) azalttığı bulunmuştur ki böylece inflamasyonun zararlı etkisinden koruduğu bilinmektedir (10). Bazı çalışmalar SARS-CoV-2 pandemisi ile T1D insidans artışını beta hücrede eksprese edilen ACE2'ye bağlasa da, farklı merkezlerde T1D insidansında artış saptanmamıştır (11, 12).

T1D başvuru şekilleri hiperglisemi, diyabetik ketoz ve diyabetik ketoasidoz (DKA) şeklinde olabilmektedir. Dünyanın farklı noktalarından yapılan çalışmalarda pandemi sürecinde yeni T1D tanısı alan çocukların DKA ile başvurma oranlarının öncesine göre belirgin arttığı gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak sağlık kuruluşlarına ulaşmaktaki zorluklar, sağlık kuruluşlarından bulaş nedeniyle korkulması ve psikososyal faktörler gösterilmiştir (13, 14).

Erişkin çağda diyabet varlığı SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireylerde kötü prognozla ilişkilendirilmiş, bu durum T1D'li çocukların ailelerinde kaygıya neden olmuştur. Ancak çocukluk çağında T1D'li çocuklarda sağlıklı akranları ile benzer seyir saptanmıştır (15, 16). Bu nedenle erişkin verilerinin çocukluk çağı için geçerli olmadığı, T1D'li çocuğu olan ebeveynlerin gereksiz kaygıya kapılmamaları gerektiği vurgulanmalıdır. Ancak bu bilgilerin T1D'li çocuklar için geçerli olduğu ve Tip 2 Diyabet'in obezite ve hipertansiyonla daha çok ilişkili olduğu ve bu komorbiditelerin daha ağır COVID-19 ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır (17). Pandemi sürecinde tüm dünyada sağlık sistemlerinin evrilmesi, ailelerin çocukları ile evde daha çok zaman geçirmesi farklı sonuçlar doğurmuştur. Ülkemizde de soğaka çıkma yasaklarının başlaması, okulların uzaktan eğitim modeline geçmesi ile birlikte T1D'li bireyle-

rin yaşamları büyük ölçüde değişmiştir. Her ne kadar stresli ve zorlu zamanlar olsa dahi T1D'li çocukların hem kan şekeri takibini sıkı yaparak hem de evde egzersiz yaparak bu süreçlerle kolaylıkla başa çıkabildiği gösterilmiştir (18). Özellikle diyabet teknolojilerinin gelişmiş olması, bu süreçte teletıp yolunun devreye girmesi ile diyabet ekibi ile iletişimin devam etmesi kolay başa çıkmayı sağlamıştır. Sosyal medya araçlarının sık kullanılmaya başlanması da ailelerin birbiri ile tecrübe paylaşımlarını bu süreçte daha da arttırmıştır. Farklı bir çalışmada karantina kuralları gereği evde zaman geçiren T1D'li çocukların hedef aralıkta kalma sürelerinin arttığını, ayrıca hedef aralığın üzerinde geçirilen sürenin de düştüğünü ortaya koymuş bunu ailelerin çocukları ile daha çok zaman geçirerek hem yiyecek kontrolünü daha iyi yapabildiklerine hem de uygun zamanda müdahaleye başlamışlardır (19). Düşük gelirli ülkelerde ise insülinde dışa bağımlılık, yiyecek fiyatlarının pandemi sürecinde artması ve bu nedenle yiyeceklere ulaşmadaki zorluklar sonucunda T1D'li çocukların süreci yönetmesi zorlaşmıştır. Yurtdışı uçak transferlerinin sektöre uğraması bu ülkelere insülin sağlanmasında güçlükler neden olmuştur (20).

İyi glisemik kontrolün sürdürülmesi, pandemi boyunca enfekte olmaktan kaçınmak ve aynı zamanda ciddi diyabet komplikasyonlarını veya enfeksiyon durumunda hastalığın daha şiddetli seyrini önlemek için çok önemlidir. CGMS sistemlerinin sık ölçüm veya yoğun kullanımı, glisemik hedeflere ulaşılması, iç mekanlarda da olsa fiziksel aktivite yapılması ve sağlıklı gıda seçimleri yapılması şiddetle tavsiye edilmektedir (21).

Koronavirüsten korunmaya yönelik sosyal mesafe, yüz maskesi kullanımı, kapsamlı el yıkama, yüze dokunmaktan kaçınma ve yüzeylerin titizlikle dezenfekte edilmesi dahil olmak üzere genel kurallara uyulması önerilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu gelişmesi halinde ailelerin "hasta günler yönetimi" prensiplerini ortaya koyması gerekir. Bu prensipler daha sık glukoz ve keton ölçümü, artmış insülin gereksinimleri nedeniyle insülin dozlarının adaptasyonu, yeterli hidrasyon sağlanmasıdır. Kusma, nefeste meyve kokusu, karın ağrısı, letarji veya konfüzyon gibi DKA habercisi olan semptomlar açısından aile uyanık olmalıdır. Böyle bir şüphe halinde vakit kaybetmeden acil servislere başvurulmalıdır. Bunun yanısıra özellikle birinci basamak hekimleri, şüpheli bir yeni tanı diyabet şüphesi halinde zaman kaybetmeden çocuk hekimlerine yönlendirme yapmalıdır (22).

Sürecin daha sağlıklı ilerlemesi için tanı almış T1D'li çocukların veya ailelerin diyabet ekibi ile iletişim halinde olması önerilmektedir. Hastaların kan şekeri dö-

kümleri, diyabet teknolojilerinin daha sık kullanılmaya başlaması ile kolaylıkla diyabet ekibine ulaştırılabilen, böylelikle yapılacak değişiklikler için zaman kaybının önüne geçilmektedir. Pandemi döneminin olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi için tekrarlayan uzaktan eğitimler yapılmalıdır (21).

### Obezite

Obezite; genetik, davranışsal ve çevresel belirleyicilerin üç ana bileşenine dayanan küresel bir salgındır. Son iki bileşen, COVID-19 salgını sırasında çocuklar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında zorlayıcı olmuştur. Okulların kapanması organize fiziksel aktivitenin azalmasına, hareketsiz yaşam tarzının, ekranda geçirilen sürenin, ve strese bağlı yüksek kalorili yiyecek tüketimin artmasına neden olarak kilo alımına yatkınlık sağlamıştır. Aileler açısından da sokağa çıkma yasaklarının olması nedeniyle oldukça zorlayıcı bir hal almıştır. Buna karşın aileler, aile bağlarını güçlendirmek için ev yapımı yemek yapımını arttırmış, sosyal medyada yayınlanan çeşitli sanal fırsatların da etkisiyle çocukları evde fiziksel aktivite yapmaya teşvik etmeye başlamıştır (23).

Erişkinlerde obezite COVID-19 nedeniyle izlenen hastalarda artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Bunların nedenleri şunlardır;

1) *ACE2*: Obezite renin-angiotensin sistemindeki dengesizliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu dengesizlik artmış angiotensin 2 düzeyleri ile karakterizedir. Angiotensin 2, *ACE2* aracılığı ile angiotensin 1-7' e dönüşmektedir. Angiotensin 2 pro-inflamatuvar etkiye sahipken, angiotensin 1-7 ise anti-inflamatuvar etkiye sahiptir. Dolayısı ile artmış angiotensin 2 seviyeleri, obezitede bozulmuş, pro-inflamatuvar bir immün cevaba neden olmaktadır. SARS-CoV-2 daha önce de belirtildiği gibi konağa girmek için *ACE2*'yi reseptörü olarak kullanmaktadır ve bu yol genellikle akciğerler olmaktadır. *ACE2* aynı zamanda yağ dokusundan eksprese edilmektedir. Bu nedenle akıllara yağ dokusunun enfekte olup olamayacağı veya viral bir rezervuar olarak rol alıp almayacağı sorusunu getirmektedir. Böyle bir durumda viral yük artacak, zaten obezitenin doğası gereği varolan inflamasyon seviyesi artacaktır(24, 25).

2) Obezite tip 2 diyabet, hipertansiyon, trombojenik riskler ve akciğer bozuklukları ile karakterizedir. Tüm bu komorbiditeler COVID-19 ile mücadeleyi olumsuz yönde etkilemektedir(26).

3) *Virüs bulaşı*: İnfluenza A virüsü ile yapılan çalışmalarda viral yayılımın obez hastalarda arttığı bilinmektedir. Bunun nedeni olarak obez hastaların obez olmayan hastalara göre daha çok virüs bulaştırdığının



gözlenmesi olduğu öne sürülmüştür. SARS-CoV-2 nin influenza benzeri bir virüs olması nedeniyle benzer bulguların ortaya çıkacağı düşünülmektedir (27, 28).

4) *Aşı etkinliği*: Henüz aşı SARS-CoV-2 aşı programlarının obezlerdeki etkinliği ile ilgili net bir veri olmasa da, obez bireylerin influenza A aşılara karşı yetersiz cevap oluşturduğu bilinmektedir (29, 30).

5) *Leptin*: Obezite artmış leptin seviyeleri ve düşük adiponektin seviyeleri ile karakterizedir. Leptin pro-inflamatuvarken, adiponektin ise anti-inflamatuvardır. Aynı zamanda leptinin immün düzenleyici bir rolü vardır, yüksek miktarlarda bulunması regülatuvar T hücre sayısını ve pro-inflamatuvar tip T-helper 1 düzeylerini artırmaktadır. Bu durum kronik düşük seviyeli inflamasyon haline olumsuz katkı sağlayarak SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına bozulmuş immün cevaba neden olabilir (27, 31).

Erişkinlerde obezitenin kötü prognoz ile ilişkisi bilinmektedir ancak bu durumun çocukluk çağı için geçerliliği hala bilinmemektedir. Obezite azalmış ekspiratuvar rezerv volüm, azalmış fonksiyonel kapasite ve solunum sistemi kompliansına neden olmaktadır (32). Bu nedenle bozulmuş akciğer fonksiyonları mortalitenin artmasına katkı sağlar. Ancak halen çocukluk çağındaki obezitenin COVID-19 pandemisindeki etkileri aydınlığa kavuşmamıştır. Bazı çalışmalarda mekanik ventilatör gereksinimi olan çocuklarda sıklıkla obezite olduğu gözlenmiştir. Erişkin çağıdaki kadar metabolik sendrom bileşenleri çocukta görülmediği için, erişkin kadar kötü etkileri olmayabileceği düşünülse de başka bir çalışmada invaziv ventilasyon gerektiren vakaların %23'ünün obez olduğu görülmüştür. Obezitenin etkileri hakkında yorum yapabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (33, 34).

Obezite kompleks bir sorundur ve pandemi dönemindeki karantina kuralları obezitenin artışına neden olmuştur. Çocukların sağlıklı beslenme konusunda ve düzenli egzersiz yapmaları konusunda desteklenmeleri önemlidir.

### Puberte Prekoks

Puberte henüz bilinmeyen mekanizmalarla hipotalamustan artmış gonadotropin-releasing-hormon (GnRH) salınımı sonucunda gelişir. Birçok endokrinolojik değişim sonucunda sekonder seks karakterlerinin, büyüme atağı ve üreme kabiliyetinin gelişmesi ile sonlanır. Puberte prekoks ise erkeklerde 9 yaş, kızlarda ise 8 yaş öncesinde başlayan pubertal bulgular olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda puberte yaşı giderek erkene kaymaktadır. Bunun sebebi olarak fetal nutrisyon, çocukluk çağı diyet alışkanlıkları, fizyolojik

faktörler, endokrin bozucular ve elektromanyetik alan maruziyeti gösterilmektedir (35, 36).

SARS-CoV-2 pandemisinin bir etkisi de puberte prekoks vakalarının sayısında artış ve puberte temposunun hızlanmasıdır. Bunun nedeni olarak obezite sıklığında artış, elektronik cihazların daha çok kullanılması ve sağlıklı mental durum gösterilmiştir. Hastalık geçirme korkusu, hastalığı geçirme ve sosyal ilişkilerin kısıtlı olması sağlıklı mental durumla ilişkilendirilmiştir.

Bunun yanısıra okulların kapanması, sosyal ilişkilerin bozulması, günlük alışkanlıklarda değişiklikler ve ailelerin finansal konulardaki kaygıları çocukların duygusal durumlarını yakından etkilemiştir. Tüm bu nedenlerden puberte temposunda artış görülmeye başlandığı düşünülmektedir (37, 38).

Ekran süresinin artması, elektromanyetik alanlara maruziyeti artırmış, bunun da azalmış melatonin sentezi ile ilişkisi öne sürülmüştür. Melatonin GnRH salınımını suprese ederek puberteyi baskılar ve melatonin düzeyinin azalması erken puberte ile ilişkili olabilir (37, 39).

### Sonuç

Erişkin çağıdaki endokrin hastalıklar ile COVID-19 mortalitesi arasında sıkı bir ilişki olsa da çocukluk çağında bu ilişki net olarak gösterilememiştir. Genel olarak çocukluk çağındaki seyri daha selim olan SARS-CoV-2'nin yayılımını önlemek için alınan önlemlerin sonuçları daha çok ön plana çıkmıştır. Karantina kuralları gereği evde çok fazla zaman geçiren sağlıklı çocuklarda obezite ve puberte prekoks sıklığında artışa neden olmuştur. T1D ve AY tanısı ile izlenen hastaların ise sağlık kuruluşlarından bulaş endişesi ile uzak durmaları kötü kontrollere neden olabilir. COVID-19 seyri sırasında tanımlı T1D ve AY hastaları mutlaka diğer enfeksiyonlarda olduğu gibi yapılması gerekenleri yaparak, önlem olarak ve pediatrik endokrin danışımı yapılarak izlenmelidir.

### Kaynaklar

1. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):233-7.
2. ESPE Physician Information on COVID-19 and Pediatric Endocrine Diseases Disease specific information and advice: ADRENAL INSUFFICIENCY available at: <https://www.eurospe.org/media/2331/espe-physicians-information-on-covid-19-and-adrenal-insufficiency.pdf> [Internet]. 2020.
3. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract.* 2021;27(2):83-9.

4. Tan T, Khoo B, Mills EG, Phylactou M, Patel B, Eng PC, et al. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):659-60.
5. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):197-202.
6. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2277-84.
7. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):G25-G32.
8. Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, Lernmark Å, Rewers MJ, Törn C, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2017;60(10):1931-40.
9. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-9.
10. Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302(2):193-202.
11. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care.* 2020;43(11):e170-e1.
12. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes Care.* 2020;43(11):e172-e3.
13. Dayal D, Gupta S, Raithatha D, Jayashree M. Missing during COVID-19 lockdown: Children with onset of type 1 diabetes. *Acta Paediatr.* 2020;109(10):2144-6.
14. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA.* 2020;324(8):801-4.
15. DiMeglio LA, Albanese-O'Neill A, Muñoz CE, Maahs DM. COVID-19 and Children With Diabetes-Updates, Unknowns, and Next Steps: First, Do No Extrapolation. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2631-4.
16. Cardona-Hernandez R, Cherubini V, Iafusco D, Schiaffini R, Luo X, Maahs DM. Children and youth with diabetes are not at increased risk for hospitalization due to COVID-19. *Pediatr Diabetes.* 2021;22(2):202-6.
17. Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Del Ciampo IRL, Contini AA, Ued FDV. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(5):546-58.
18. Passanisi S, Pecoraro M, Pira F, Alibrandi A, Donia V, Lonia P, et al. Quarantine Due to the COVID-19 Pandemic From the Perspective of Pediatric Patients With Type 1 Diabetes: A Web-Based Survey. *Front Pediatr.* 2020;8:491.
19. Schiaffini R, Barbetti F, Rapini N, Inzaghi E, Deodati A, Patera IP, et al. School and pre-school children with type 1 diabetes during Covid-19 quarantine: The synergic effect of parental care and technology. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108302.
20. Klatman EL, Besançon S, Bahendeka S, Mayige M, Ogle GD. COVID-19 and type 1 diabetes: Challenges and actions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108275.
21. ESPE Physician Information on COVID-19 and Pediatric Endocrine Disease Disease specific information and advice – Type 1 Diabetes <https://www.eurospe.org/media/2315/espe-physician-information-on-covid-19-and-type-1-diabetes.pdf> [Internet]. 2020.
22. Coronavirus infection (COVID-19) and children with diabetes - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. <https://www.ispad.org/general/custom.asp?page=CoronavirussinfectionCOVID-19>. Accessed 19 Sep 2020 [Internet].
23. Cuschieri S, Grech S. COVID-19: a one-way ticket to a global childhood obesity crisis? *J Diabetes Metab Disord.* 2020:1-4.
24. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1191-4.
25. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020;75(11):2829-45.
26. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020;142(1):4-6.
27. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol.* 2020;57(6):759-64.
28. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S, Gresh L, Ojeda S, et al. Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. *J Infect Dis.* 2018;218(9):1378-82.
29. Townsend MJ, Kyle TK, Stanford FC. COVID-19 Vaccination and Obesity: Optimism and Challenges. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(4):634-5.
30. Karlsson EA, Hertz T, Johnson C, Mehle A, Krammer F, Schultz-Cherry S. Obesity Outweighs Protection Conferred by Adjuvanted Influenza Vaccination. *mBio.* 2016;7(4).
31. Rebello CJ, Kirwan JP, Greenway FL. Obesity, the most common comorbidity in SARS-CoV-2: is leptin the link? *Int J Obes (Lond).* 2020;44(9):1810-7.
32. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1005.
33. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868-73.
34. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet.* 2020;395(10236):1544-5.
35. Parent AS, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, et al. Early onset of puberty: tracking genetic and environmental factors. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 2:41-7.
36. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(3):137-45.
37. Stagi S, De Masi S, Bencini E, Losi S, Paci S, Parpagnoli M, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):165.
38. Dave H, Yagnik P. Psycho-social impact of COVID-19 pandemic on children in India: The reality. *Child Abuse Negl.* 2020;108:104663.
39. Boafó A, Greenham S, Alenezi S, Robillard R, Pajer K, Tavakoli P, et al. Could long-term administration of melatonin to prepubertal children affect timing of puberty? A clinician's perspective. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:1-10.



# COVID-19'DA OKSİJEN TEDAVİSİ: KİME, NE ZAMAN, NASIL?

## OXYGEN THERAPY IN COVID-19: TO WHOM, WHEN, HOW?

Önder ÖZTÜRK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**Cite this article as:** Öztürk Ö. Oxygen Therapy in COVID-19: to Whom, When, How?. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):215-222.

### Öz

Aralık 2019'da Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve tüm dünyaya yayılan koronavirüs hastalığının (COVID-19) akciğerde oluşturduğu hasar sonucu hastalar, en sık nefes darlığı (dispne) şikayeti ile başvurmakta ve hipoksemi varlığında hastaneye yatırılarak tedavi edilmektedirler. Hastalığın prognozunu da etkileyen ve mortal seyretmesine yol açan hipoksemisinin oluşum mekanizması ile oksijen tedavisinin kime, ne zaman ve nasıl verileceği bu makalede açıklanmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2, COVID-19 enfeksiyonu, hipoksemi, oksijen tedavisi.

### Abstract

The coronavirus disease (COVID-19), which emerged in the city of Wuhan in December 2019 and spread all over the world, especially infected the lungs. As the result of damage to the lungs, the patients most often apply with the complaint of shortness of breath (dyspnea) and are hospitalized in the presence of hypoxemia. The mechanism of hypoxemia, which also affects the prognosis of the disease and leads to mortality, and to whom, when, and how the oxygen therapy should be given, has been tried to be explained in this article.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19 infection, hypoxemia, oxygen therapy.

### Giriş

SARS-CoV-2 genetik olarak SARS-CoV-1'e (%80) ve yarasa koronavirüsü RaTG<sub>13</sub>'e (%96) benzeyen  $\beta$ -coronavirus ailesinden zarflı bir virüsdür (1). SARS-CoV-2 virüsü 4 yapısal glikoprotein içermektedir; spike proteini, membran, zarf ve nükleokapsid (Şekil 1) (2). Membran, zarf ve nükleokapsid proteinleri viral partikülün birleşmesi ve salınımında rol oynamaktadır. Spike proteini ise konak hücreye tutunma ve konak hücrenin içine girmesinde görev almaktadır. SARS-CoV-2 vücutta reseptör olarak ACE2 reseptör-

lerini kullanmaktadır. ACE2 reseptörleri akciğer dışında ince barsak, kalp, böbrek, tiroid, testis ve adipoz dokularda da bulunmaktadır (3).

Spike proteini konak hücrede direkt olarak reseptöre bağlanamamaktadır. Konak hücredeki reseptöre bağlanabilmesi için spike proteinin hazırlanması ve kesilmesi gerekmektedir. Burada konak hücre proteazları ve transmembran serin proteazlar görev almaktadır. SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelere girişini kolaylaştırmak için transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) ile S-proteinini hazırlamak gerekir (Şekil

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dronderozturk@gmail.com

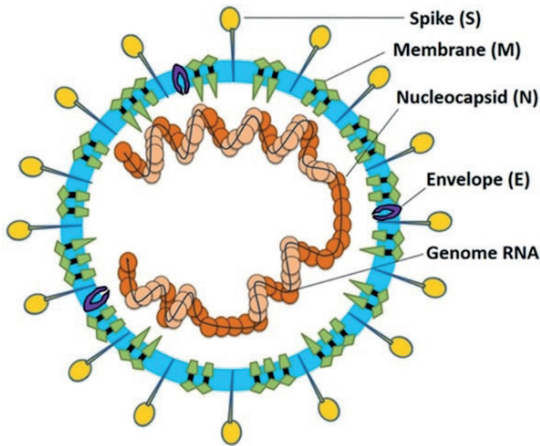
**Müracaat tarihi/Application Date:** 30.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** Ö.Ö. 0000-0001-8570-2172

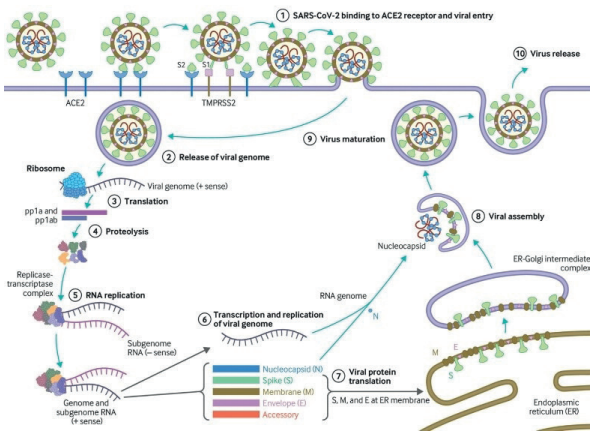
2) (4). SARS-CoV-2, S proteininde, diğer hiçbir koronavirüste görülmeyen dört amino asit ile karakterize, benzersiz bir S1/S2 bölünme bölgesi geliştirmiştir. SARS-CoV-2'nin S-protein alanında S1 ve S2 alt birimleri arasında furin benzeri bir bölünme bölgesine sahip olduğu bildirilmiştir. Düşük seviyelerde de olsa her yerde eksprese edilen furin benzeri proteazlar S-proteininin hazırlanmasına ve SARS-CoV-2'nin gelişmiş bulaşabilirliğine katkıda bulunmaktadır. (3).

Nükleokapsid konakçı hücrenin sitoplazmasına yerleştirildikten sonra RNA genomu kopyalanır, yapısal ve yardımcı proteinlere çevrilir. Yeni oluşan viral partikülleri içeren veziküller daha sonra plazma membranına taşınır. Onları aynı şekilde diğer konakçı hücreleri enfekte etmek için serbest bırakır (Şekil 3) (1).

Hücre içine girdikten sonra SARS-CoV-2, piroptoz gibi çeşitli süreçler yoluyla hava yolu epitel hücrelerinde hücre ölümü ve yaralanmaya neden olur.

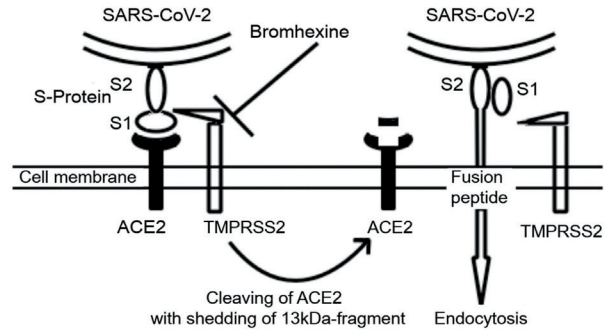


**Şekil 1**  
Koronavirüsün yapısı (2).

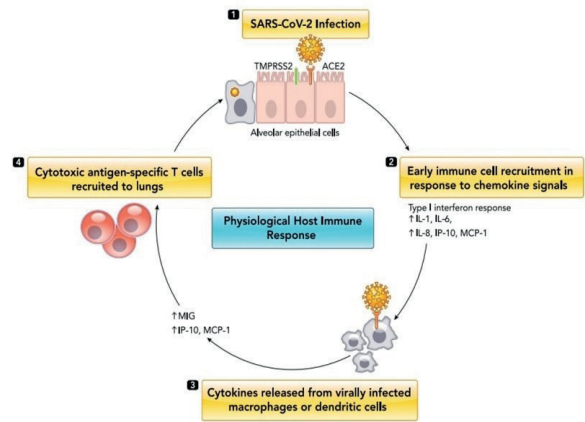


**Şekil 3**  
Virüsün konakçı hücre içine girmesi ve virüsün replikasyonu (1).

COVID-19 hastalarında pro-interlökin 1 $\beta$  (proIL-1 $\beta$ ) aktif IL-1 $\beta$ 'ya dönüştürülür ve dolaşımdaki IL-1 $\beta$  seviyeleri sistemik belirtiler olmaksızın lokal inflamazom aktivasyonunu düşündürmektedir. Proinflamatuar sitokinler ve kemokinlerin, örneğin IL-6, interferon gama (IFN $\gamma$ ), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), interferon gama indükleyici protein-10 (IP-10) gibi, salınımı artar. Dendritik hücreler, akciğerlerde virüsü fagosite ederek ikincil lenfoid organlara göç ederler. Akciğerlere giden ve viral olarak enfekte olmuş alveolar hücreleri yok edebilen antijene özgü T hücrelerini aktive ederler. Özellikle, artmış IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), IP-10, MCP1, IFN, makrofaj enflamatuar protein 1 (MIP1) ve tümör nekroz faktörü (TNF) seviyelerinin tümü, COVID-19 şiddetine dahil edilmiş olup, Th1 ve Th2 hücre yanıtının birlikte olduğu düşünülmektedir. Artmış proteazlar ve reaktif oksijen türleri daha fazla hasara ve hiperinflamasyona neden olur (Şekil 4) (3,5).



**Şekil 2**  
SARS-CoV-2'nin alveolar epitel tipi hücreye girişi (4).



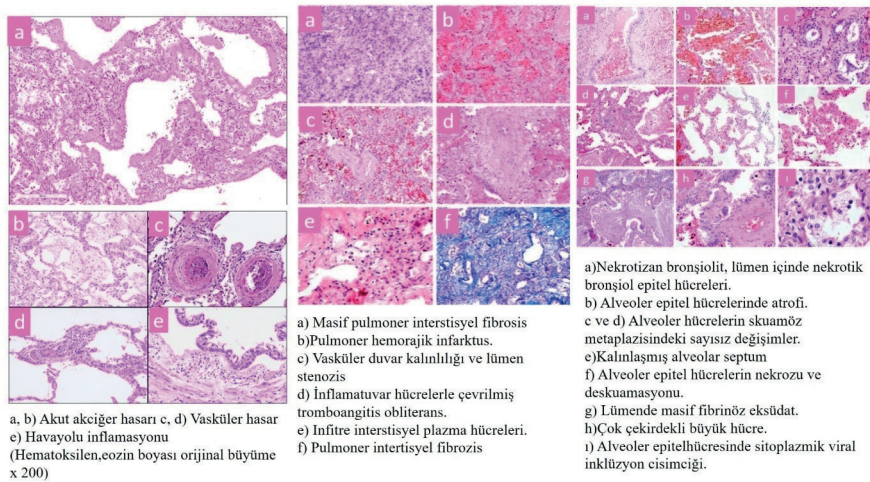
**Şekil 4**  
SARS-CoV-2 enfeksiyonuna fizyolojik konakçı bağışıklık tepkisi (3).

Sitokin fırtınasıyla tutarlı bir hiperinflamatuvar profil COVID-19 şiddeti ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmekte ve hasta ölümlerinin başlıca nedeni olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında artmış pıhtılaşma anormalliklerine ve yüksek trombotik olay insidansına dair kanıtlar yaygındır (6). Yapılan çeşitli çalışmalarda aktive edilmiş pariyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı, D-dimer seviyesinde artış ve trombositopeni saptanmıştır (7-9).

Pulmoner küçük arterlerde trombüsle ilişkili olarak diffüz alveolar ve endotelial hasarın olduğu görülmüştür (10). Post-mortem otopsi olgularında diffüz alveolar hasar, mikrotrombüs ile birlikte kapiller konjesyon, venöz tromboembolizm, pulmoner embolizm, bronkopnömoni, trakeit ve bronşit/bronşiolerde küçük oranda submukozal inflamasyon saptanmıştır (11,12). COVID-19 olgularındaki akciğer histopatolojilerinin H1N1 İnfluenza A ve SARS'daki akciğer histopatolojileri ile karşılaştırıldığında organize fibrozis bulguları diğer iki hastalığa göre daha fazla görülmekte iken, diffüz alveolar hasar her üç hastalıkta benzer oranda saptanmıştır. Pulmoner trombüs ve mikrotrombüs lezyonları COVID-19 ve SARS olgularında daha sık görülmektedir (Resim 1) (11-15). COVID-19, akciğerin hava yollarını ve alveollerini enfekte ederek akciğerde infiltrasyona neden olmakta, pnömoni sonucu hastada hipoksi gelişmektedir. Hipoksik ortamda viral proliferasyon, akciğerde enflamasyonu, pulmoner vazokonstriksiyon, intravasküler trombositoz, sitokin salınımlarında artışa neden olur. Bu ortam hipoksiyi derinleştirirken, akciğer infiltrasyonunda da artışa neden olmaktadır. Sonuç olarak bir kısır döngü meydana gelmektedir (15). Akciğer parankim lezyonlarının (buzlu cam) hipoksinin ve bunun sonucunda oluşan nekrozun bir sonucu olduğu

ve virüsün neden olduğu enflamatuar sürecin doğru bir etkisi olmadığı önerilmektedir. SARS-CoV-2, konakçı hücreye girdikten sonra viral replikasyon aşamasında yapısal proteinler (virüsün yapısı için) ve diğer yapısal olmayan proteinlerin üretimini kodlar. Bu yapısal olmayan proteinlerden biri hemoglobinleri istila eder, demir atomunu uzaklaştırır ve ilgili bölgeye bağlanarak oksijenin taşınmasını engeller.

Bu tablo hızla gelişen hipoksiyi açıklayabilir. Kırmızı kan hücrelerinin yapısındaki değişikliğin damar hasarına ve yaygın damar içi pıhtılaşmaya neden olacağı da öne sürülmektedir. Sonuç olarak komorbiditesi olmayan insanlarda, teorik olarak riskli hemoglobünler olduğu için, hastalığın ciddiyetini belirlemede ilk olarak viral yükün sorumlu olacağı düşünülmektedir (14). Shah ve arkadaşları çalışmalarında; şiddetli hipoksemili hastalarında şiddetli olmayan hipoksemili hastalarına göre daha düşük serum demir seviyeleri (medyan 2.3 (IQR, 2.2-2.5) ve 4.3 (IQR, 3.3-5.2)  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0.001$ ) ve lenfosit sayıları (ortalama (SD) 0,50 (0,2) ve 0,87 (0,4),  $p = 0,0152$ ) olduğunu göstermişlerdir. Serum demirinin sepsisli hastalar dahil olmak üzere daha önce COVID-19 geçirmeyen yoğun bakım hastalarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Fakat transferin saturasyonu ve serum ferritin düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Serum demirinin lenfosit sayısı ve  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  oranı ile ilişkili olduğu doğrusal regresyonla gösterilmiştir. Serum demiri ile lenfosit sayımları arasındaki ilişki, demire yönelik adaptif immün yanıt gerekliliğini yansıtabileceği gibi, COVID-19'da bildirilen olası T hücre disfonksiyonuna katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir. Hipoferrinin, kısmen inflamasyona bağlı hepsidin konsantrasyonlarındaki artış ile ilişkili olmasından bahsedilmiştir (17).



**Resim 1**  
COVID-19'un akciğer alveollerinde yaptığı histopatolojik değişimler (11-15).

COVID-19 enfeksiyonunda hipokseminin oluşum mekanizması çeşitli hipotezler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu hipotezlerden biri; atipik hipokseminin patent foramen ovalenin (PPFO) açılması ile ilişkili olabileceği yönündedir. Sağlıklı bireyde, sol atriyumdaki yüksek basınç PPFO'yu kapalı tutar. Fakat pulmoner hipertansiyon varlığında sağ atriyal basınç sol atriyal basıncı aşabilir ve PPFO açılabilir. Bazen doğrudan sol atriyuma ve periferik dolaşıma büyük bir venöz kan şantına yol açabilir. Hipoksiyi düzeltmek amacıyla kullanılan oksijen destek tedavisi intratorasik şant olasılığını artıracaktır. Bu hastada mekanik ventilasyon kullanılması şanti kapatmayacağı gibi hipoksiyi de düzeltemez. Artan pulmoner vasküler direnç ve yüksek enflasyon basınçlarına bağlı oluşan barotrauma, alveollerde aşırı gerilmeye ve daha fazla sıvı sızımı sonucu ıslak akciğer gelişimine neden olur. Tip 2 alveolar hücreleri virüs tarafından henüz büyük ölçüde hasar görmemiş iken, alveolar boşluklara sızan akciğer sıvısı ve proteinin varlığı sürfaktan biyofiziğini etkiler ve solunum yükünü artırarak atelektazi alanlarının gelişmesine katkıda bulunabilir (18-21). Diğer bir hipotezde, hastalarda görülen hipoksemi dispneik ve dispneik olmayan (sessiz) hipoksemi olarak sınıflandırılmakta ve nörolojik mekanizmalar ile açıklanabileceği ifade edilmektedir. Yaygın akciğer hasarı olan COVID-19 hastalarında hipoksemi, üç farklı tipte ilişkili olabilir: a) Hipoksik ve hipokapnik solunum yetmezliği; esas olarak yaralanan akciğerde pulmoner şant fraksiyonunun artması ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna (V/Q defektleri) bağlıdır. b) Hipoksik ve hiperkapnik solunum yetmezliği; Hiperkapni normal bireylerde nefes darlığına katkıda bulunsa da, bazı COVID-19 hastaları şiddetli hipoksemi gelişmesine rağmen nefes darlığından şikayet etmez. c) Hipoventilasyon; bu hastalar arasında oldukça nadir görülen, normal bir arteriyovenöz oksijen gradyanı varlığında hipoksemi ile karakterizedir (22). Alveolar epitel ve pulmoner parankimin istilası ve müteakip inflamatuvar yanıt, pulmoner mekano-kemoreseptörlerin ve diğer kemoreseptörlerin uyarılmasına neden olur. Bu reseptörlerden gelen giriş sinyalleri daha sonra duyuşal iletiler tarafından beyin sapına iletilir ve giriş uyarıları ayrıca esas olarak limbik sistem ve sensorimotor kortekste işlenir. Sonucunda hastada nefes darlığı algısı oluşur (23-25). COVID-19'da dispne algısındaki azalma iki mekanizma ile açıklanabilir; SARS-CoV-2'nin limbik sistemde (özellikle insular bölgede) beyin hücrelerini ifade eden ACE2'ye doğrudan invazyonu veya dispne algısını ifade etmede ana rolü olan kortikolimbik ağdaki sitokin fırtınasının dolaylı toksik etkisi ile oluşabilir (25,26). Santral sinir sistemi SARS-CoV-2 tarafından iki mekanizma ile tutulur. a) doğrudan hematojen yolla veya nörojenik yolla, b) dolaylı mekanizma; ilaçlar, hipoksi, sistemik inflamasyon, koagülasyon denge-

sizliği, kardiyovasküler hasar, kritik hastalıklar ve komorbiditeler. Hematojen yolla tutulumda SARS-CoV-2 ACE2 reseptörlerine bağlanarak vasküler endoteli geçer. Kan-beyin bariyerinin geçirgenliği arttığı için glial hücreleri ve vasküler endoteli enfekte eder. Hücre hasarı ve nekroz meydana gelir. Hematojen yolla tutulumda diğer bir mekanizma truva atı mekanizmasıdır. Bu mekanizmada SARS-CoV-2 lökositleri enfekte eder. Kan ve beyin bariyerini diapedez aracılığı ile geçer. Glial hücreleri ve nöronal hücreleri enfekte eder. İkinci mekanizma olarak nöronal mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmada SARS-CoV-2 retrograd transsinaptik yayılma yoluyla periferik sinirlerden beyin sapına geçebilir veya kribriiform plaka aracılığı ile koku soğanını ve frontal lobu tutar. Sonucunda glial hücreler ve nöronlar enfekte olur. Hücre hasarı ve nekroz gelişir. Virüsün beyin sapına yayılmasıyla birlikte, pulmoner mekano-kemoreseptörlerden afferent sinyaller alan soliter kanalın çekirdeği ve nucleus ambiguous tutulması sonunda solunum yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir. Bu dönemde oluşan hipoksemi, sessiz hipoksemi olarak adlandırılmaktadır (23).

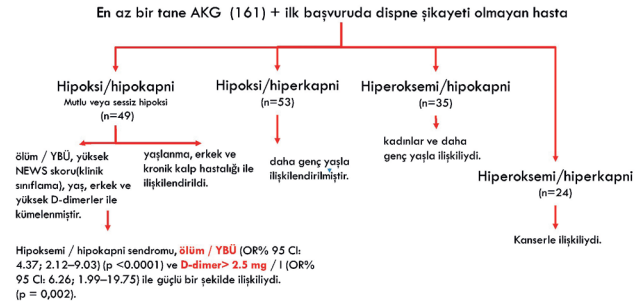
Sessiz hipokseminin oluşumundan karotid cisimciklerinin enfekte olması da düşünülmüştür. Arteriyal kanda oksijen düşüşü karotid cisimcikleri tarafından algılanmaktadır. Buradan kalkan uyarın beyin sapını uyarak hiperventilasyona ve taşikardinin oluşmasına neden olur. İnsanlarda karotid cisimciklerinin iki taraflı çıkarılması, bireyleri hipoksemiden habersiz bırakır ve hipoksik ventilatuar yanıt tamamen ortadan kalkar (28). Mutlu veya sessiz hipoksemi yalnızca COVID-19'da görülmez; a) atelektazi, b) intrapulmoner şant (yani arterio-venöz malformasyonlar), c) sağdan sola intrakardiyak şanti olan hastalarda da ortaya çıkabilir. *Mutlu hipoksemi* düşük oksijen konsantrasyonuna rağmen dispne belirtilerinin olmamasıdır. COVID-19 pnömonisinin bir özelliği olarak "mutlu hipoksinin" tanınması, doktorların tedaviye rehberlik etmek veya hastaları hastaneden taburcu etmek için taşikardi, ateş veya serum enflamatuvar akut reaktanları gibi diğer hastalık belirteçlerine güvenerek daha iyi hasta bakımına yol açmıştır (29,30).

Yüksek rakımlarda normal düşük oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) seviyeleri (sağlam akciğer dokusu ve yeterli asit-baz durumu ile) **sessiz hipoksemi** olarak kabul edilebilir. COVID-19'da **deniz seviyesinde**, SpO<sub>2</sub> ≤%90'dan başlayan sessiz hipoksemi (3500 m'de normal bir SpO<sub>2</sub> (%88–92) ile karşılaştırılabilir) aniden kritik hipoksemiye dönüşür. Bu bağlamda COVID-19, yüksek irtifa pulmoner ödemi (HAPE) ile benzerlikler göstermektedir. Fakat yeterli tedavi ile HAPE birkaç gün içinde geri dönerken, hiçbir sekel bırakmaz. SARS-CoV-2 enfeksiyonu hızlı akciğer inflamasyonu-

nu ve alveolar-kapiller yıkımı indükler. Pnömolizis sonucunda ilerleyici hipoksemi, sonrasında hiperkapni ve pulmoner şant gelişir. Hipoksi derinleşir, hiperventilasyon sonucu hipokapni görülür. Hastalık ilerledikçe ventilatuar yetmezlik gelişir ve hiperkapni meydana gelir. Solunumsal asidoz, hemoglobin sayısında düşüş, solunumsal stres ile kişi nefes nefese kalır ve hasta iyileşirse ileride akciğerde fibrozis ve sekel gelişmesi beklenmektedir (31).

COVID-19 enfeksiyonunda görülen hipoksinin mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Xie ve arkadaşları çalışmalarında başlangıçta dispne şikayeti olan hastaların dispne şikayeti olmayanlara göre ölüm oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (38% vs 14%, log rank P=0,002; HR, 2,94; 95% CI, 1.42 to 6.11; p=0,004). Bu çalışmada oksijen satürasyonu %90'nın altında olan 89 hastanın 81'i yaşamını kaybetmiştir. Cox modelinde SpO<sub>2</sub>'yi sürekli bir değişken olarak modellerken, SpO<sub>2</sub>'deki her 1-U artış için **ölüm riskinin yaklaşık %8 azaldığı** gösterilmiştir. SpO<sub>2</sub> ≤%90 değeri de yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak ölümle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada hayatta kalmayı tahmin etmek için optimum SpO<sub>2</sub> cut-off noktası % 90,5 olarak bulunmuştur (%84,6 duyarlılık, %97,2 özgüllük) (32). Bir başka çalışma da Xie ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemekte ve nefes darlığı ile başvuran hastaların çoğunda oksijen satürasyonunun %90'nın altında seyrettiği belirtilmektedir. Bu çalışmada hastalar Şekil 5'te olduğu gibi hipoksemi/hipokapni sendromuna göre sınıflandırılmıştır (33).

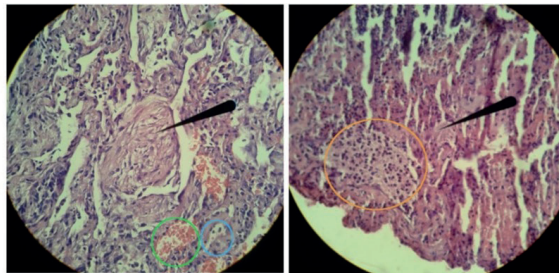
Hafif bir klinik görünümü olan hastalar (viral pnömoni ve hipoksinin olmaması) başlangıçta hastaneye yatış gerektirmeyebilir ve birçok hasta hastalıklarını evde yönetebilirler. "Hafif bir klinik prezentasyonu" olan bu



## Şekil 5

Hipoksemi/hipokapni sendromuna göre hastaların sınıflandırılması (33).

hastalarda, asemptomatik hipoksinin erken teşhisi ve tedavisi amacıyla; kan gazı analizi ile tamamlanan nabız oksimetresi ile düzenli olarak oksijen satürasyonunun takip edilmesi önemlidir. Asemptomatik olsalar bile hastalarda "dispne semptomunun" sistematik sorgulanması gerekir (33). Çalışmalarda görüldüğü gibi nefes darlığı geliştiğinde iş işten geçmiş olabilir. Virüse bağlı gelişen alveol kollapsı nedeniyle oksijen düzeyi düşmekte, fakat CO<sub>2</sub> değişimi devam etmektedir. Bu nedenle gelişen hipoksemimin farkında olmadan süreç ilerlemektedir. Oksijen satürasyonundaki değişimin en kolay tespiti **pulse oksimetre** ile yapılabilir (34). Erken dönemde oksijen satürasyonundaki düşüşün saptanmasının hayat kurtarıcı olduğu düşünüülerek, erkenden ucuz bir yöntemle oksijen satürasyonu ölçülebilir mi sorusu sorulmuş ve günümüzde halkın çoğunluğunun kullandığı "akıllı telefonların" bu amaçla kullanılıp kullanılamayacağı sorgulanmıştır. Bu amaçla acil servislerde kullanılan pulse oksimetre cihazı ile akıllı telefonlarda bulunan ve oksijen satürasyonunu ölçebilen bir uygulama karşılaştırılmıştır. Hastaların oksijen satürasyonu ≥%90 ise uygulama-



**Siyah ok**, bir alveol içinde bir Masson Vücutunun varlığını gösterir. (organize pnömoninin bir bulgusu)  
**Yeşil daire içinde** alveoller, muhtemelen intraalveolar kanamadan kaynaklanan kırmızı kan hücreleriyle doludur.  
**Mavi daire içinde** fibrozdan kaynaklanan kalınlaşmış interstisyum gösterilmektedir

**Siyah ok**, fibrinöz eksüda ve hücrelerin nekrotik döküntülerinden kaynaklanabilen hiyalin tipi membranları gösterir.  
**Turuncu daire içinde**, pnömositli bir mikro-apse Pnömositlerde nükleer atipi de görülebilir.

## Resim 2

COVID-19'da şiddetli akciğer yetmezliğinden (pnömoliz) muzdarip bir hastanın akciğer biyopsisinin fotomikrografı (31).



nın doğru ölçüm yaptığı gösterilmiştir. Sonuç olarak; evlerinde tedavi gören hastaların oksijen satürasyonlarını akıllı telefonlarla takip edebileceği ve %95'in altına gözle görülebilir bir azalma olduğunda hastaneye erkenden başvurmaları gerektiği söylenmiştir (34,35). Bu yöntemlerin dışında COVID-19'lu hastalarda solunum uyarıcısı olarak oksijen algılama mekanizmasından bağımsız olarak karotis gövdesi aktivatörlerinin kullanılması da düşünülmüştür (28).

Yapılan bir çalışmada, oksijen satürasyonu  $\geq$ %96 olan hiçbir hasta yüksek oksijen desteğine ihtiyaç duymadığı gibi, hastanede takip edilen hastaların %95 veya daha fazlası mekanik ventilasyona bağlanmamıştır. Fakat  $\leq$ %92 oksijen satürasyonu olan hastalar oksijen desteğine ve/veya mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur (36). Dünya Sağlık Örgütü oda havasında oksijen satürasyonu  $>$ %90-94 arasında ölçüldüğünde bu durumun, şiddetli hastalığın erken belirtisi olabileceğini bildirmektedir (37). Ülkemizde solunum sıkıntısı oksijen satürasyonu  $<$ %93 olarak kabul edilmiştir. Oksijen satürasyonu  $>$ %93 ve akciğer filmi normal ise komplike olmamış hasta olarak değerlendirilmektedir. Solunum sayısı  $<$ 30/dakika, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi  $>$ %90 ise hafif-orta seyirli pnömoni, takipne (solunum sayısı  $\geq$ 30/dakika) mevcut, oda havasında SpO<sub>2</sub> düzeyi  $\leq$ %90 olduğunda ağır pnömoni, solunum sayısı  $\geq$  30/dk, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $<$ 300 olan, oksijen ihtiyacı izlemede artış gösteren, 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO<sub>2</sub> $<$ % 90 veya PaO<sub>2</sub> $<$ 70 mmHg olan hastaların yoğun bakıma ihtiyacı olduğu ve solunum yetmezliği derinleştiğinde ARDS [Hafif ARDS: 200 $<$ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $\leq$ 300 (Pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) $\geq$ 5 cmH<sub>2</sub>O), Orta ARDS: 100 $<$ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $\leq$  200 (PEEP $\geq$ 5 cmH<sub>2</sub>O), Ağır ARDS: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> $\leq$ 100 (PEEP $\geq$ 5 cmH<sub>2</sub>O)] geliştiği kabul edilir (38).

COVID-19 hastalarında solunum sıkıntısı oluşmasıyla birlikte oksijen desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumda oksijen desteği çeşitli tekniklerle sağlanmaktadır; a) nazal kanül ve yüz maskesi, b) rezervuarlı maske, c) yüksek akışlı nazal oksijenasyon (HFNO), d) non-invaziv ventilasyon (NIV), e) Helmet ventilasyon, f) yüksek frekanslı jet havalandırma (HFJV), g) konvansiyonel mekanik ventilasyon (CMV), h) yüksek frekanslı iki yönlü jet havalandırma (HFTJV), i) supraglottik jet oksijenizasyon ve ventilasyon (SJOV) (37). Hafif hipoksisi olan hastalarda özellikle nazal kanül tercih edilmektedir. Nazal kanül uygulanması ile yaklaşık %24-44 arasında bir FiO<sub>2</sub> sağlanmaktadır. 6 L/dakika akım hızlarına kadar, akımda artışa paralel olarak oksijen konsantrasyonunda da artış görülür. Hastaların nazal maskeyi iyi tolere etmesinin nedenleri; hareketi, yemek yemeyi, konuşmayı engellememesi, kendi soluklarını yeniden soluma riskinin olmama-

sı, yüz maskelerine göre daha az inspiratuar dirence neden olması ve ucuz olması olarak sayılmaktadır. Nazal irritasyona ve kuruluğa sebep olabilmesi, nazal pasajı tıkayan burun kanamaları ve tıkanıklığında etkinliğini yitirmesi, sabit FiO<sub>2</sub> değerinin sağlanamaması ise dezavantajları olarak sıralanmaktadır. Basit yüz maskeleri 5-10 L akım hızlarında uygulanmaktadır çünkü 5 L'nin altında verilen akım hızları direnci artıracığı ve geri soluma riski oluşturabileceği için önerilmemektedir. Hiperkapni riski sebebiyle düşük konsantrasyonda oksijen ihtiyacı bulunan hastalarda basit yüz maskelerinin kullanılması önerilmemektedir. Yüz maskesine 600-1000 cc'lik bir rezervuar kese eklenmesi ile oluşturulan *rezervuarlı maske* 8-15 L/dakika akım hızlarında %60-100 arasında FiO<sub>2</sub> sağlayan oksijen dağıtım sistemleridir. CO<sub>2</sub>'nin maskeden eliminasyonu için en az 5-8 L/dakikalık akım hızı ile oksijen uygulanması gerekmektedir (39). *Yüksek akışlı nazal oksijenasyon (HFNO)*: Bu sistem; hava ile oksijeni karıştırıcı, aktif bir ısıtıcı nemlendirici, ısıtılmış tek bir devre ve nazal kanülden oluşan yüksek akımla oksijen veren sistemlerden oluşmaktadır. Altmış L/dakika akım hızına kadar artan hızlarda %21-100 arasında değişen FiO<sub>2</sub> düzeyleri hastaya uygulanabilir. Terapötik etkinliğini; sabit bir FiO<sub>2</sub> düzeyi sağlayarak, PEEP etkisi oluşturarak, nazofarengeal ölü boşluk hacmini azaltıp karbondioksitin atılımını sağlayarak, inspiratuar direnci azaltarak oluşturur. Yüksek akışlı nazal oksijen tedavisi, hiperkapnik ve hipoksemik solunum yetmezliğinin yanında akut kardiyojenik pulmoner ödem, entübasyon öncesi oksijenizasyon ve uyku apnesinde de kullanılabilir (40). *Mekanik ventilasyon (MV)*: MV bir taraftan yüksek FiO<sub>2</sub> sağlarken aynı zamanda kollabe olan alveolleri pozitif basınçla havalandırıp V/Q dengesindeki bozulmayı düzeltir. Mekanik ventilasyon uygulamalarında artmış FiO<sub>2</sub> dışında, ekspiryum sonunda pozitif basınç uygulanmaktadır. PEEP, ekspiryum sonunda akciğer volümlerini arttırarak, atelektatik alveolleri açarak, atelektatik alveollerin perfüzyonunu azaltarak, V/Q oranını düzelterek ve intrapulmoner şanti azaltarak oksijenizasyonu sağlar (40). *Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIV)*: NIV traakeal entübasyon öncesinde COVID-19 hastalarında %70'e kadar kullanılmıştır. Şiddetli solunum yetmezliği olan hastalarda NIV'in entübasyonu geciktirebileceği de bildirilmiştir ve önerilmez (39). Helmet ventilasyon: Alternatif NIV modudur. Pozitif basınçlı ventilasyon sırasında hava sızıntısını azaltır ve NIV'yi daha verimli hale getirir. SARS-CoV-2 virüsünün aerosol yayılmasını en aza indirmeye yardımcıdır. Hastalar kaskı yüz maskesinden daha fazla tolere edebilir. Kask ayrıca aşağıdaki sınırlamalara da sahiptir: (1) nemlendirme zorluğuyla birlikte yüksek gaz akışı gereksinimi (dakikada 100 litreden fazla ve yüksek oksijen kaynağı tüketimi); (2) hastanın baş ve vücut hareketi; (3) özel-

likle düşük inspiratuar akışta potansiyel yeniden soluma ve karbondioksit birikimi (39).

**Yüksek konsantrasyonlarda oksijen tedavisi gerektiren kritik durumlar;** Pulse oksimetre veya arter kan gazı ile oksijen satürasyonu ölçümü yapılanaya kadar; 15 L/dakika akımla rezervuarlı maske ile oksijen tedavisi başlanır. Ölçüm sonrasında hedef oksijen satürasyonu %94-98 arası olacak şekilde oksijen dozu azaltılır. Fakat Tip 2 solunum yetmezliği riski var ise oksijen satürasyonu %88-92 olacak şekilde ayarlanmalıdır. **Hipoksemi varlığında orta dereceli konsantrasyonlarda oksijen tedavisi gerektiren durumlar;** Oksijen tedavisi nazal kanül ile 2-6 L/dakika veya basit yüz maskesi ile 5-10 L/dakika olarak başlanır. Eğer Tip 2 solunum yetmezliği riski yoksa ve  $SO_2 < \% 85$  ise 15 L/dakika ile rezervuarlı maskeye geçilir. Hedef  $SO_2$  %94-98 olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Tip 2 solunum yetmezliği riski var ise  $SO_2$  hedefi %88-92 olmalı, 30-60 dakika içinde arter kan gazları (AKG) ile NIMV veya IMV ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. **Akut hipoksemi (nedeni henüz belirlenmemiş);** Hastanın oksijen satürasyonu  $< \% 85$  ise rezervuarlı maske ile, aksi halde nazal kanül ve basit yüz maskesi ile tedavi edilebilir. Astım atağı, pnömoni, akciğer kanseri, interstisyel akciğer hastalığı alevlenmeleri gibi durumlarda oksijen satürasyonu  $< \% 85$  ise rezervuarlı maske, aksi halde nazal kanül ve basit yüz maskesi kullanılabilir. Eğer hastanın yakın monitorize edilmesi gerekiyorsa ve hipoksemisi varsa nazal kanül ile 2-6 L/dakika veya basit yüz maskesi ile 5-10 L/dakika olarak oksijen tedavisi başlanmalıdır. Tip 2 solunum yetmezliği yoksa ve  $SO_2 < \% 85$  ise 15 L/dakika ile rezervuarlı maskeye geçilmeli ve hedef  $SO_2$  %94-98 olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir. Tip 2 solunum yetmezliği riski var ise  $SO_2$  hedefi %88-92 olmalı, 30-60 dakika içinde AKG ile NIMV veya IMV ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir (41).

COVID-19 hastalarında oksijen desteği sağlanmasına rağmen oksijen satürasyonu düzelmeyen hastalarda "yüzü koyun (prone) pozisyonu" denenmektedir. Bu uygulamada vasküler iletkenliğin dorsal akciğer bölgelerinde ventral bölgelere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. V/Q eşleşmesinin yüzükoyun pozisyonda daha homojen olduğu ve yüzükoyun postürde şiddetli akut solunum yetmezliği olan hastalarda oksijenasyonun iyileştiği belirtilmiştir (40).

Oksijen satürasyonu düzelmeyen ve yoğun bakım şartlarında takip edilen hastalar "Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)" tekniği ile düzeltilmeye çalışılmaktadır. ECMO iki şekilde uygulanmaktadır: Venöz-venöz; sadece gaz alışverişi sağlar, izole akciğer yetmezliğinde kullanılmaktadır. Venöz-arter-

yel; hem gaz alışverişi hem de dolaşım desteği sağlar, kalp ve akciğer yetmezliğinde kullanılır (42). **ECMO tedavisinin endikasyonları;** Mekanik ventilasyonun  $< 7$  gün için optimize edilmesine rağmen aşağıdaki üç kriterden biri karşılanırken ECMO dikkate alınmalıdır.  $FiO_2$  0,80, tahmini vücut ağırlığı 6 ml/kg tidal hacim, PEEP 10 cmH<sub>2</sub>O. a) 3 saat için  $PaO_2$ ;  $FiO_2 < 50$  mmHg, b) 6 saat için  $PaO_2$ ;  $FiO_2 < 80$  mmHg, c) 6 saat boyunca  $pH = 7.25$   $PaCO_2 \geq 60$  mmHg, solunum hızı dakikada 35 nefese yükselmiş, plato için ayarlanmış basınç 32 cmH<sub>2</sub>O'dur. **Aşağıdaki kriterlerden birini karşıladığında ECMO, ARDS için kurtarma tedavisi olarak düşünülmelidir;** a)  $PaO_2/FiO_2 < 100$  mmHg; b) P (A-a)  $O_2 > 600$  mmHg, c)  $pH < 7,2$  ve plato basıncı  $> 30$  cmH<sub>2</sub>O, solunum hızı dakikada 35'ten fazla, d) Yaş  $< 65$  e) Mekanik havalandırma  $< 7$  gün, f) Kontrendikasyonların olmaması (42).

**Sonuç olarak;** COVID-19 enfeksiyonu akciğeri enfekte ettiğinde, alveollerde, damarlarda hasar meydana getirmektedir. Buna bağlı olarak hastalar dispne şikayeti ile başvurdukları gibi solunum yetmezliği geliştiğinde yoğun bakım şartlarında takip edilmektedir. Hastaların oksijen satürasyonu düştüğünde çeşitli oksijen destek tedavileri denenmekte ve oksijen satürasyonu %93'ün üzerinde tutulmaya çalışılmaktadır. Hastaların oksijen satürasyonunun pulse oksimetre ile takip edilmesi hastalığın kontrol edilmesinde büyük bir önem arz etmektedir.

## Kaynaklar

1. Cevik M, Kupalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ 2020; 371: m3862.
2. 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.
3. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: mechanisms underlying disease severity and progression. Physiology (Bethesda). 2020; 35(5): 288-301.
4. Dmitry S, Peter L. Bromhexine Hydrochloride: Potential Approach to Prevent or Treat Early Stage Novel 2019 Coronavirus Disease. J Infect Dis Epidemiol 2020;6:135.
5. Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: Demon or angel? Viruses. 2020; 12(5): 491.
6. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191: 145-47.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507-13.
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323:2020;1061-69.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;

- 395: 1054–62.
10. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(10): 1135-40.
  11. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020; 477(3): 359-72.
  12. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020; 77(2): 198-209.
  13. Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest.* 2021; 159(1): 73-84.
  14. Gardenghi G. Pathophysiology of worsening lung function in COVID-19. *Rev Bras Fisiol Exerc* 2020; 19(2supl): S40-S46.
  15. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Histopathologic findings in the explant lungs of a patient with COVID-19 treated with bilateral orthotopic lung transplant. *Transplantation* 2020; 104(11): p e329-e331.
  16. Somers VK, Kara T, Xie J. Progressive hypoxia: A pivotal pathophysiologic mechanism of COVID-19 pneumonia. *Mayo Clinic Proceedings.* 2020; 95(11): 2339-42.
  17. Shah A, Frost JN, Aaron L, Donovan K, Drakesmith H, McKechie SR, et al. Systemic hypoferrremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Critical Care* 2020; 24: 320.
  18. Fisher HK. Hypoxemia in COVID-19 patients: An hypothesis. *Med Hypotheses* 2020; 143: 110022. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110022.
  19. Wilmschurst PT, de Belder MA. Patent foramen ovale in adult life. (Editorial). *Brit Heart J* 1994; 718: 209–12.
  20. Liew J, Stevens J, Slatore C. Refractory hypoxemia in a patient with submassive pulmonary embolism and an intracardiac shunt. *Permanente J* 2018; 22: 17–061.
  21. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(10): 1299–300.
  22. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020; 198:106217.
  23. Burki NK, Lee LY. Mechanisms of dyspnea. *Chest.* 2010; 138(5): 1196-1201.
  24. Manning HL, Mahler DA. Pathophysiology of dyspnea. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2001;56(4):325-30.
  25. M.C. Stoeckel, R.W. Esser, M. Gamer, C. Büchel, A. von Leupoldt, Brain mechanisms of short-term habituation and sensitization toward dyspnea. *Front Psychol* 2015; 6: 748-48.
  26. T. Burki. Outbreak of coronavirus disease 2019. *The Lancet Infectious diseases* 2020; 20(3): 292–3.
  27. 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): 420-2.
  28. Villadiego J, Ramírez-Lorca R, Cala F, Labandeira-García JL, Esteban M, Toledo-Aral JJ, et al. Carotid body infection responsible for silent hypoxemia in COVID-19 patients? *Function* 2021; 2(1): zqaa032. doi:10.1093/function/zqaa032.
  29. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020; 21(1): 198.
  30. González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res* 2020; 30: 331–3.
  31. Zubieta-Calleja G, Zubieta-DeUrioste N. Pneumolysis and “silent hypoxemia” in COVID-19. *Ind J Clin Biochem* 2021; 36: 112–6.
  32. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(6): 1138-47.
  33. Brouqui P, Amrane S, Million M, Cortaredona S, Parola P, Lagier JC, Raoult D. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome. *Int J Infect Dis.* 2021 Jan; 102: 233-8.
  34. Teo J. Early detection of silent hypoxia in Covid-19 pneumonia using smartphone pulse oximetry. *J Med Syst* 2020; 44: 134.
  35. Tayfur İ, Afacan MA. Reliability of smartphone measurements of vital parameters: A prospective study using a reference method. *The American journal of emergency medicine* 2019; 37(8): 1527-30.
  36. Akhavan AR, Habboushe JP, Gulati R, Iheagwara O, Watterson J, Thomas S, et al. Risk stratification of COVID-19 patients using ambulatory oxygen saturation in the emergency department. *Western Journal of Emergency Medicine.* 2020; 21(6). <https://doi.org/10.5811/WESTJEM.2020.8.48701>.
  37. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guidance 27 January 2021. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1.
  38. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) Erişkin Hasta Tedavisi.
  39. Jiang B, Wei H. Oxygen therapy strategies and techniques to treat hypoxia in COVID-19 patients. *European Review for Medical and Pharmacological* 2020; 24: 10239-46.
  40. Kaya AG. Akut Oksijen Tedavisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2018; 6 (2): 161-70.
  41. Lindahl GES. Using the prone position could help to combat the development of fast hypoxia in some patients with COVID-19. *Acta Paediatrica.* 2020; 109(8): 1539-44
  42. Hong X, Xiong J, Feng Z, Shi Y. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 94: 78-80.

# COVID-19 HASTALARINDA PULMONER REHABİLİTASYON

## PULMONARY REHABILITATION IN THE PATIENTS WITH COVID-19

Feray SOYUPEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, FTR Ana Bilim Dalı

**Cite this article as:** Soyupek F. Pulmonary Rehabilitation In the Patients With COVID-19. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):223-228.

### Öz

COVID-19 hafif pnömoniden septik şoka kadar ilerleyebilen bir klinik spektruma sahiptir. Akciğer tutulumu, uzun süren immobilizasyon, fiziksel performans ve kas gücünde azalma, eşlik eden psikososyal bozukluklar rehabilitasyon ihtiyacını ortaya çıkartmaktadır. Ana tutulum hedefi pulmoner sistemi olan bu hastalıkta pulmoner rehabilitasyonun (PR) yeri kaçınılmazdır. COVID-19'da PR'un yeri ile ilgili veriler gitgide artmakta, konsensüs raporları, öneriler şeklinde yayınlar rapor edilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, Koronavirüs, Pulmoner Rehabilitasyon, Göğüs Fizyoterapisi, Solunum

### Abstract

COVID-19 has a clinical spectrum from mild pneumonia to septic shock. Pulmonary involvement, prolonged immobilization, reducing in physical performance and muscle strength, co-existence psychosocial disorders reveal the need for rehabilitation. Pulmoner system is the main target of this disease so the role of pulmonary rehabilitation (PR) is inevitable. Data on the role of PR in COVID-19 are increasing, publications in the form of consensus reports and recommendations are reported.

**Keywords:** COVID-19, Coronavirus, Pulmoner Rehabilitation, Chest Physiotherapy, Respiratory

### Giriş

2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan koronavirus hastalığı SARS-CoV-2'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonudur. Enfeksiyon, öksürme veya hapşırma sırasında oluşan büyük damlacıklar yoluyla bulaşır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) klinik spektrum sınıflandırması hafif hastalık, hafif pnömoni, ciddi pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis ve septik şok olarak bildirilmiştir (1). Sık gözlenen ateş (%89), öksürük (%39), yorgunluk

(%38), balgam(%34), nefes darlığı(%19) semptomları yanısıra baş, boğaz, kas ağrısı, diyare, konjunktivit, tat kaybı, anosmi, ciltte kızarıklık, el veya ayak parmaklarında renk değişikliği, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve gastrointestinal kanama da görülebilir (2). Nefes almada zorluk, nefes darlığı, konuşma ve hareket kaybı ciddi semptomlardır. Vakaların çoğu asemptomatik ve hafif geçirirken, yaklaşık %15'i oksijen ihtiyacı duyacak düzeyde ağır, % 5'i ise ventilasyon desteği gerektirecek düzeye ilerlemektedir (3,4). İleri yaş ve komorbid durumlar hastalık sürecini etkileyen en önemli faktörlerdir.

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** feraysoyupek@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 15.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 17.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** F.S. 0000-0003-2360-1020

Virüs ACE-2 reseptörlerine bağlanarak alveolar hücrelerde hasar oluşturmaktadır. Koronavirüs geçiren hastalarının bilgisayarlı tomografi görüntülerinden buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, vasküler kalınlaşma, bronşiektazi, plevral efüzyon, irregüler solid nodüller gibi pulmoner tutulum paternleri rapor edilmiştir (5,6). Bu tutulum paternleri, COVID-19 hastalarının neden son derece değişken bir klinik seyirle seyrettiğini ve tedavinin kişiselleştirilmesi gerektiğini açıklamaktadır. Uzun dönem sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamakla birlikte akciğer ve diğer sistemlerde bırakacağı hasar veya sekel derecesi henüz net bilinmemektedir. Ayrıca virüs, kalp, karaciğer ve böbrekler gibi diğer organları da çeşitli derecelerde etkilemektedir. COVID-19 korku, anksiyete, posttravmatik stress bozukluğu gibi farklı derecelerde psikolojik bozukluklara da yol açmaktadır. Ana tutulum hedefi akciğer olan bu hastalıkta pulmoner rehabilitasyonun (PR) yeri kaçınılmazdır. PR klasik olarak kronik akciğer hastalıklarının tedavisi için tanımlanmış olsa da farklı akciğer hastalıklarında, immobilizasyonda, yoğun bakımda, cerrahi öncesi ve sonrasında, sistemik, nörolojik ve kas-iskelet sistemi hastalıklarında da uygulanmaktadır. COVID-19'da PR'un yeri ile ilgili veriler gitgide artmakta, konsensüs raporları, öneriler şeklinde yayınlar rapor edilmektedir (7-12). COVID-19 hastalarında PR'nin amacı, dispne semptomlarını iyileştirmek, anksiyeteyi azaltmak, komplikasyonları azaltmak, engelliliği en aza indirmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. PR her hastaya göre bireysel planlanmalıdır. PR, akciğer tutulumunun klinik ciddiyetine, semptomlarına, eşlik eden diğer sistem tutulumlarına, komorbid hastalıklara, akut, postakut evre durumuna göre planlanmalıdır.

### **Hafif Seyreden Koronavirüs Hastalarında Pulmoner Rehabilitasyon**

Hafif hastalık döneminde pnömoni bulguları bulunmaz. Bu dönemde hastalara ateş, yorgunluk, genellikle balgamsız öksürük, halsizlik, kas, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı eşlik edebilir. Nadiren, hastalar ishal, bulantı ve kusma ile de başvurabilirler. Bu hastaların akciğer ile ilgili bulguları olmadığı için özellikle PR gereksinimleri yoktur. Ancak hastanın muköz balgamı mevcutsa hava yolu temizleme teknikleri uygulanabilir (6, 7). Ayrıca özel durumları olan (yaşlı, immün depresye, inme gibi nedenlerle mobilitesi kısıtlı/immobil vb.) ve primer solunum sistemi hastalığı olan bireylere hafif hastalık döneminde PR önerilir ve kişiye özel farklılıklar göstermelidir (7).

Bu dönemde uygulanacak genel rehabilitasyon komponentleri içinde eğitim, fiziksel aktivite, diyet, sigaranın bırakılması, bol sıvı alınımı yer almaktadır. Akut dönemde bulaş riskinden dolayı yazılı broşür, video

ya da telerehabilitasyon yöntemiyle bilgi ve eğitim verilebilir. Asemptomatik ya da hafif semptomu olan hastaların evde kaldıkları sürede uygulayabilecekleri egzersizler; oldukları yerde adımlama, yürüme, dans etme, bisiklet çevirme, yoga gibi aerobik/ kondüsyon egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, eklem hareket açıklığını sağlayıcı egzersizler, denge ve koordinasyon egzersizleri, diyafragmatik solunum ve büzülüş dudak solunumu gibi solunum egzersizleridir. Egzersizler nefes darlığı, yorgunluk gibi semptomları oluşturmayacak düzeyde planlanmalıdır. Aerobik egzersizin Borg dispne skoru 3' ün altında olacak, ertesi gün yorgunluk oluşturmayacak şiddette, haftada en az iki gün 15 -45 dakika, yemeklerden bir saat sonra yapılması önerilmektedir (12). Kuvvetlendirme egzersizleri ise her bir kas grubuna 8-12 RM şiddetinde, 1-3 grup kasa, ikişer dakika 2-3 defa/hafta uygulanması önerilmektedir (11). Kuvvetlendirme egzersizleri uygularken theraband gibi tek kullanımlık malzemelerin kullanılması bulaş önlemek açısından faydalıdır. Malzeme hastalar arasında paylaşılacak türden ise her hasta kullandıktan sonra dikkatlice temizlenip dezenfekte edilmelidir (6).

### **Orta Şiddetli Olan Koronavirüs Hastalarında Pulmoner Rehabilitasyon**

Hafif ya da orta pnömonisi olup yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastaların fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimleri tarafından değerlendirilmesi, gerekli olan hastalarda, bireyselleştirilmiş rehabilitasyon programının oluşturulması önerilmektedir (7).

Bu dönemde hastalığın şiddetine göre yatakta kalma süresi artmaktadır. Uzun süre immobil kalan hastaların kas güçlerinde azalma olmakta, balgam atılımı zayıflamakta, derin ven tromboz riski artmaktadır (13,14). Hafif ve orta pnömonisi olan hastalarda yine sigaranın bırakılması, diyet yönetimi, uyku hijyeni ele alınmalıdır. Bol sıvı alınımı, bulunduğu ortamdaki havanın kuru olmaması sekresyon çıkartma yönetimi açısından faydalıdır. Balgamı olan hastalarda hava yolu temizleme teknikleri uygulanabilir ancak bu tekniklerin aerosol riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Mümkünse hastanın kendi kendine yapabileceği teknik seçilmelidir. İnspiratif spirometri, triflow, flutter breathing cihazı, acapella, kornet ve pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) gibi bireysel kullanıma ait cihazların kullanımı ve balgamın kontrollü öksürük ve huffing manevraları ile dışarı atılmasının sağlanması önerilmektedir (7). Hafif, ciddi semptomu ve/veya pnömonisi olanlarda havayolu temizleme teknikleri uygulanacaksa uygulayıcı havayolu ile temas (airborne) önlemlerini almalıdır (N95/P2 maskesi, sıvı geçirmeyen uzun kollu tulum, gözlük, siperlik, eldiven). Mümkünse de hastaya cerrahi maske giydirilmelidir. Hastanın öksürme esna-

sında kafasını karşı tarafa çevirmesi, tek kullanımlık mendil kullanması ve el hijyenini sağlaması anlatılmaktadır. Uygulayıcı 2 metreden uzakta ( $\geq 2$  m) durmalı, öksürme çizgisinde olmamalıdır. Hava yolu temas önlemleri alınmalıdır (6). COVID-19 hastalarında hava yolu temizleme tekniklerinin birbirine olan üstünlükleri ile ilgili veri yoktur. Kuru öksürüğü olup balgamı olmayan hastalarda hava yolu temizleme tekniklerinin kullanılmasına gerek yoktur (6,7).

Kas güçsüzlüğü, derin ven tromboz riskini azaltmak ve balgam atılımını kolaylaştırmak için fiziksel aktivite önem kazanmaktadır. Ancak orta şiddette hastalığı olanların %3 ile %5 'inde 7 ile 14 gün sonra şiddetli ve hatta kritik hastalık gelişebileceği unutulmamalı ve aktivite düzeyi yüksek tutulmamalıdır (12). Hasta dikkatli değerlendirildikten sonra egzersiz programı planlanmalıdır. Ateşi  $>38$  °C, ilk konsülte edilen sürenin hastalığın  $\leq 7$  gününde olması, hastalık başlangıcından nefes darlığına kadar geçen sürenin 3 gün olması, göğüs radyolojik taramalarında 24 ila 48 saat içinde  $>50$  ilerleme göstermesi, SpO<sub>2</sub>  $<95$  olması, istirahat kan basıncının 140/90 mmHg basınç olması egzersize alınmama kriterleridir (12). Virüs yükünün azaldığı (10 gün sonra) zaman hastanın egzersiz programına alınması düşünülmelidir (7). Egzersiz şiddetinin 1-3 metabolik eşlenik (MET), süresinin 15-45 dakika/seans, frekansının günde 2 defa olması önerilmektedir (12). Yorgunluk eğilimi olan hastalar aralıklı egzersiz programına alınabilir. Egzersizin sonlandırma kriterleri ise şunlardır; Borg Dispne skoru  $>3$ , göğüste sıkışma hissi, nefeste daralma, baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görme, kalp çarpıntısı, aşırı terleme ve denge bozukluğunun varlığı, ateş  $>38$ °C, Solunum hızı  $>30$  / dk, oksijen tedavisi altında SpO<sub>2</sub>  $< 90\%$ , arteriyel hiper-hipotansiyon (BP  $<90/60$  mmHg veya  $> 180/90$  mm Hg), bradikardi veya taşikardi (HR  $<40$  atım / dakika veya  $> 120$  atım / dakika), intermittant aritmiler, bol terleme, ilk 24-48 saatte radyolojik progresyonun ( $> 50\%$ ) olmasıdır (7, 12,15,16).

Dispnesi olanlarda diyafragmatik solunumun torako-abdominal senkronizasyonda bozulmaya ve paradoksal solunum patern oluşumuna yol açarak, solunum işi yükünü arttırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle orta- ileri dispnesi olanlarda kullanılması tartışmalıdır.

Nefes darlığı olan hastalara enerji koruma ve aktivite modifikasyonları, aksesuar inspiratuar kasların etkinliğini artırıcı pozisyonlamalar konusunda eğitim verilebilir. Ayakta iken öne eğilerek duruş, yüksek yan yatış, dirseğe dayanarak oturma gibi rahatlatıcı pozisyonlar hastaya öğretilir. Omuzlarını fikse ederek yardımcı aksesuar kasların desteklenmesi ve karın içeriğinin öne kayması diyafram hareketini destekler.

### Ciddi ve Kritik Hastalığı Olan Hastaların Pulmoner Rehabilitasyonu

Hastanın genel fiziksel durumu, vital bulguları, kan değerleri, radyoloji bulguları, SpO<sub>2</sub>, eklem hareket açıklığı (EHA), kas kuvveti, solunum kas kuvveti, yatak içi aktiviteleri, fonksiyonel kapasitesi, egzersiz kapasitesi ve birlikte bulunan diğer komorbid durumları değerlendirildikten sonra her hastanın mevcut kayıplarına uygun bir rehabilitasyon programı planlanmalıdır (7). Nefes darlığı, balgamlı öksürme, immobilizasyon ve kas güçsüzlüğü bu dönemde karşılaşılan ana problemlerdir. Hasta stabil hale getirildikten sonra PR programına başlanması önerilmektedir (7).

Bu dönemde rehabilitasyon programında yatak içi pozisyonlama ve sık pozisyon değiştirme, mobilizasyon egzersizleri, aktif yardımcı veya aktif ROM egzersizleri, kas kuvvetlendirme egzersizleri, solunum kaslarının güçlendirme egzersizleri, hava yolu temizleme teknikleri düşünülmelidir. PR programı hastanın durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Balgamı ve prodüktif öksürüğü olan hastalara havayolu temizleme teknikleri verilmeli ancak kuru öksürüğü olup balgamı olmayan hastalarda hava yolu temizleme teknikleri uygulanmamalıdır. Diyafragmatik solunumunun, hava çevirme tekniğinin, büyük dudak solunumunun akut dönemde solunum iş yükünü artırabileceği akılda tutulmalıdır.

Ciddi pnömonisi ve/veya non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV) kullanımı olan hastalarda aspirasyon riski yüksektir. Bu riski en aza indirmek amacıyla hastaların yarı oturma veya oturma pozisyonuna getirilmesi önerilir. Başın hiperekstansiyona gelmesi önlenmelidir.

Hastanın ateşi  $<38$ °C, bilinç kaybı, irritabilite, nefes darlığı, çarpıntı, tolere edilemeyen yorgunluğun gelişmesi, SpO<sub>2</sub>  $<90\%$  ya da başlangıca göre %4'den fazla azalmanın olması, solunum hızı  $>40$ /dakika, kan basıncı  $<90/60$  or  $>180/90$  mmHg, ortalama arteriyel basıncın  $<65$  veya  $> 110$  mmHg ya da başlangıca göre % 20'den fazla değişimin olması, yeni bir aritminin gelişmesi, myokard infarktüsü geçirmesi, ventilasyon desteğine alınması, %50 den fazla radyolojik progresyonun olması gibi durumlarda PR sonlandırılmalıdır (12).

İnvaziv mekanik ventilatuar gereksinimi olan hastalarda PR endikasyonu yoktur. COVID-19 vakalarında günde 12- 16 saat prone pozisyonunda ventilasyon önerilmektedir. Prone pozisyonunda gözlenebilecek yan etkiler ve bu yan etkilerin önlenmesi için bildirilen önlemler şunlardır (17);

1. Bası yaralarının önlenmesi; Sık pozisyon değiştirilmenin yapılması, endotrakeal tüpün ağız/dudağa, gastrik burun tüpünün burun kanatlarına basınç yapmadığından emin olunması gerekir.
2. Yüz ve periorbital ödemin önlenmesi; Yatağın 30 derecede anti-trendelenburg pozisyonunda tutulması,
3. Brakial pleksus yaralanmasını önlenmesi; Üst ekstremitelere postürünün uygun pozisyonlanması,
4. Kornea ve konjunktivada hasarı önlenmesi; Göz kapakları temizlenmeli ve kapatılmalı, oftalmik merhem ve koruyucu patch ile gözlerin korunması,
5. Kulak kepçesinin yanlış pozisyonlanmasını önlenmesi; Kulağın kıvrılmamasına dikkat edilmesi
6. Venöz girişim, kateter stabilite problemlerinin önlenmesi; Kateterlerin iyi fiksasyonunun yapılması ve deriye fazla basınç uygulanmamasına dikkat edilmelidir.
7. Personel yaralanmasını önlenmesi; Personel eğitilmelidir.

Yoğun bakımda bulunan hastalara eklemde kontraktür gelişmemesi için EHA egzersizleri uygulanmalıdır. Hastanın toleransına, bilinç durumuna göre pasif, aktif yardımcı veya aktif EHA planlanmalıdır. Venöz tromboz riskini azaltmak içinde ayak bileği pompalama egzersizine mümkün olduğu en erken zamanda başlanmalıdır. Nöromüsküler elektrik stimülasyonu mekanik ventilatuarda olan ya da aktif olarak katılmayacak durumda olan hastalara planlanabilir.

Hastaların genel durumunda iyileşme sağlandığı zaman mobilizasyon egzersizlerine geçilmelidir. Hastaların dik pozisyonunda olması oksijenizasyonu artırmak açısından çok önemlidir (18). Mobilizasyon eğitimi yorgunluk oluşturmayacak düzeyde yapılmalıdır. Hastanın tolere edebildiği düzeyde yatak içinde dönme, yatak kenarına gelme, oturma, sandalyede oturma, ayağa kalkma ve adımlamaya geçilmelidir. Mobilizasyon ve egzersiz uygulamaları öksürmeyi ve sekresyon atılımını provoke etmektedir. Uygulayıcının hastayla yakın temasa geçmesinden dolayı damlacık (airborne) önerilerine uyulması gerekmektedir (cerrahi maske, sıvı geçirilmeyen tulum, gözlük/siperlik, eldiven) (6).

Akut dönemde önerilmeyen PR uygulamaları şunlardır (6);

1. Diyafragmatik solunum, büzülmüş dudak solunumu,
2. Hava yolu temizleme teknikleri,
3. Akciğer ekspansiyon teknikleri,
4. İnsentif spirometre,
5. Manuel mobilizasyon,
6. Göğüs kafesi germe,
7. Nazal yıkama,

8. Respiratuar kas eğitimi,
9. Egzersiz eğitimi
10. Klinik instabilite döneminde mobilizasyon

İnspiratuar kas eğitimi (IMT) hastaların akut enfeksiyon dönemi bitmeden ve bulaş riski azalmadan önerilmemektedir.

### Covid-19 Sonrası Pulmoner Rehabilitasyon

COVID-19' da akut enfeksiyon sonrası kas güçsüzlüğü, yorgunluk, nefes darlığı, oksijen ihtiyacının devam etme durumu, egzersiz toleransında azalma halen devam edebilmektedir. Bu durumlar hastaların yaşam kalitesini ve günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir. COVID 19' a bağlı gelişen kritik hastalık nöromiyopatisi, inme, pulmoner tutulum, immobilité, kardiyovasküler tutulum, yutma bozuklukları, immobilité ve kullandıkları ilaçlar gibi nedenlere bağlı olarak gelişen kas güçsüzlüğü, eklemlerde kontraktür, yaygın ağrı, tremor, yutma bozukluğu, konuşma bozuklukları, yürümede güçlüğü hastaları rehabilitasyona aday hale getirmektedir. NICE, (National Institute for Health and Care Excellence) postakut dönemden sonra progresif rehabilitasyon programını iyileşme üzerinde olumlu etkisinden dolayı önermektedir (19). İngiltere'de hastaneye kaldırılan hastaların yaklaşık % 50'sinin sürekli bakıma ihtiyaç duyduğu rapor edilmiştir (20). Pandemi sonrası rehabilitasyon hizmetlerinin hangi yolla ve nasıl koordine edileceğine dair konular ele alınmaya başlanmıştır (10,21).

Bu dönemde, kapsamlı değerlendirme yapılarak hastanın ihtiyacına göre rehabilitasyon programının planlanması önemlidir. Değerlendirilmesi önerilen parametreler şunlardır;

1. Semptomlar; özellikle istirahat ve egzersiz esnasında gelişen dispnenin şiddeti ve SpO<sub>2</sub> değerleri
2. Eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi
3. Fiziksel performansı; 6 dakika yürüme testi, periferik kas gücünün değerlendirilmesi
4. Solunum fonksiyon testi
5. DLCO ölçümü
6. Solunum kas gücü; Maksimal inspiratuar basınç (MIP) ve maksimal ekspiratuar basınç (MEP) ölçümü
7. Kardiyak değerlendirme; EKG, Ekokardiyografi (is-kemi, aritmi, pulmoner hipertansiyon)
8. Fonksiyonel değerlendirme

Hasta eğitimi, egzersiz (aerobik, denge, genel vücut ve solunum kaslarını güçlendirme), psikososyal destek, davranış modifikasyon stratejileri bu dönemin PR komponentleri arasındadır (10). Egzersiz PR'un ana komponentidir. Hastanın eşlik eden ko-morbid tutulumlarına (Covid-19'un akciğer, kardiyovasküler, sinir

sistemi gibi tutulumları, eşlik eden diğer hastalıkları), klinik ciddiyetine, ortopedik limitasyonlarına, oksijen ihtiyacına, mental ve fiziksel durumuna, performansına göre egzersiz reçetelemesi yapılmalıdır. Aerobik egzersize en düşük şiddette ( $\leq 3$  MET) başlanması önerilir. Egzersiz esnasında kalp hızı, pulse oksimetre, kan basıncı gibi vital bulguların takibinin yapılması önemlidir.  $SpO_2$  değeri 93 ün altına düştüğü zaman oksijen desteği verilmelidir (10).

MIP ve MEP ölçümü ile tespit edilen respiratuar kas güçsüzlüğü olanlara respiratuar kas eğitimi reçete edilmelidir. Eğitime en düşük şiddetten başlanmalı ve dispne/yorgunluk, vital bulgular takip edilerek ilerletilmelidir. Sekresyonu olan hastalara hava yolu temizleme teknikleri uygulanmalıdır.

PR'na ne zaman başlanması ile ilgili net bir konsensüs bulunmamakla beraber bulaşıcılık süresinin kaybolduğu dönemde (taburculuk sonrası 6-8 hafta) solunum ve diğer testlerin yapılması önerilmektedir (10). Eğer testler daha önce yapılacaksa da koruyucu önlemlerin alınması ve antiviral filtrelerin takılması gerektiği unutulmamalıdır.

Covid sonrası PR programının kontrendike olduğu durumlar ise şunlardır;

1. Aktif enfeksiyonu olanlar,
2. Covid 19' a bağlı nörolojik, kardiyak, renal gibi stabil olmayan tutulumları olanlar,
3. Oksijen tedavisi ile düzelmeyen, egzersizin tetiklediği hipokseminin varlığı,
4. Kooperasyonu olmayanlar,
5. Egzersize katılmasına engel olacak kas iskelet sisteminde problemi olanlar,
6. Anjina pektoralis, yeni geçirilmiş myokard infarktüs, ciddi aritmi,
7. Stabil olmayan diabetes mellitus gibi PR genel kontrendikasyonlarıdır.

Sonuç olarak, COVID-19 akciğer ve diğer sistemleri tutan pnömoniden çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilen bir enfeksiyondur. Hastalığın multidisipliner, bütüncül bir yaklaşımla tedavi edilmesi gerekmektedir. Enfeksiyonu geçiren ve aktif hastalık dönemini atlattığı hastaların PR yaklaşımına ihtiyaç duyacağı da önemli bir gerçektir.

## Kaynaklar

1. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected: Interim guidance. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl

- J Med. 2020; 382(18):1708-20.
3. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Grote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2020;9(4):941
4. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Technical Guidance. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1).
5. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. AJR Am J Roentgenol. 2020;214(6):1280-1286.
6. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. J Physiother. 2020 Apr;66(2):73-82
7. Kurttaş Aytür Y, Köseoğlu BF, Özyemişçi Taşkıran Ö, Ordu-Gökçaya NK, Ünsal Delialioğlu S, Sonel Tur B, et al. Pulmonary rehabilitation principles in SARS-COV-2 infection (COVID-19): A guideline for the acute and subacute rehabilitation. Turk J Phys Med Rehab 2020;66(2):104-120
8. Vitacca M, Lazzeri M, Guffanti E, Frigerio P, D'Abrosca F, Gianola S, et al. Italian consensus on pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: results of a Delphi process. Monaldi Archives for Chest Disease 2020; 90:1444
9. Righetti RF, Onoue MA, Politi FVA, Teixeira DT, Souza PN, Kondo CS, et al. Physiotherapy Care of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - A Brazilian Experience. Clinics (Sao Paulo). 2020 Jun 22;75:e2017
10. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for postCOVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med 2020;54:949-959.
11. Yang LL, Yang T. Pulmonary Rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019. Chronic Dis Transl Med. 2020;;6(2):79-86
12. Zhao HM, Xie YX, Wang C; Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. Chinese Medical Journal 2020;133(13)
13. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. Intensive Care Med 2020;46:637-653.
14. Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Group of the Chinese Thoracic Society, Chinese Association of Chest Physicians Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Working Group, National Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease Prevention Collaboration Group, National Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis Prevention and Control Capacity Building Project Office. Recommendations for prevention of COVID-19-related venous thrombosis (interim) (in Chinese). Natl Med J China 2020;100:E007-E007.
15. Abdullahi A. Safety and Efficacy of Chest Physiotherapy in Patients With COVID-19: A Critical Review. Front Med (Lausanne) 2020;7:454
16. Liu K, Weitong Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study. Compl Therap Clin Pract. (2020) 39:101166.
17. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). Monaldi Arch Chest Dis. 2020;26;90(1)
18. Hiner C, Kasuya T, Cottingham C, Whitney J. Clinicians' perception of head-of-bed elevation. Am J Crit Care. 2010;19(2):164-167



19. NICE. Rehabilitation after critical illness in adults, 2009.
20. Murray A, Gerada C, Morris J. We need a Nightingale model for rehab after covid-19, 2020. Available from: <https://www.hsj.co.uk/commissioning/we-need-a-nightingalemodel-for-rehab-after-covid-19-/7027335.article>
21. Phillips M, Turner-Stokes L, Wade D, Walton K. Rehabilitation in the wake of Covid-19 - A phoenix from the ashes. British Society of Rehabilitation Medicine, 2020. Available from: <https://www.bsrn.org.uk/downloads/covid-19bsrmissue1-published-27-4-2020.pdf>

# COVID-19 PANDEMİSİNİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

## CARDIOVASCULAR EFFECTS OF COVID-19 PANDEMIA

Mustafa KARABACAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

**Cite this article as:** Karabacak M. Cardiovascular Effects Of Covid-19 Pandemia. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):229-233.

### Öz

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), DSÖ tarafından Mart 2020'de Pandemi olarak kabul edildi ve etken "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) olarak isimlendirildi. SARS-CoV2 enfeksiyonu, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'nin (ACE2) virüs yüzeyine diken proteinlerle bağlanmasıyla hücreye penetre olmaktadır. Çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonuna, kardiyovasküler hastalıkların sıklıkla eşlik ettiği ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu miyokardit, kalp yetmezliği, akut koroner sendromlar, aritmi, kardiyogenik şok gibi bazı kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Bu olumsuz kardiyovasküler komplikasyonlar, ACE2 yolu ile doğrudan miyokardiyal hasar veya SARS CoV-2'nin dolaylı kardiyak etkileri nedeniyle ortaya çıkar. Özellikle hiperenflamasyona bağlı olarak gelişen sitokin fırtınası kalp hasarından sorumlu olabilir. COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların % 25'inden fazlası miyokardiyal hasara sahiptir. Bu nedenle, COVID-19 ile enfekte olan hastalar, hastanede kaldıkları süre boyunca, mutlaka miyokardiyal hasar açısından değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, pandemi, Kardiyovasküler hastalıklar

### Abstract

The coronavirus disease-2019 (COVID-19) has rapidly developed into a global pneumonia pandemic. SARS-CoV2 infection is occurred by attaching angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) with spike proteins on the surface of virus. Cardiovascular diseases is most common comorbidity of COVID-19 patients and is closely related to poor prognosis. COVID-19 infection may cause a some of cardiovascular complications such as myocarditis, heart failure, acute coronary syndroms, arrhythmia, cardiojenic shock. These unfavourable cardiovascular complications occur due to the direct myocardial injury by ACE2 pathway or indirect cardiac effects of SARS CoV-2. Especially, Cytokine storm that develops especially due to hyperinflammation may be responsible for cardiac damage. More than 25% of COVID-19 infected patient have myocardial injury. Thus, COVID-19 infected patients must be followed for myocardial injury during the hospital stay.

**Keywords:** COVID-19, Pandemic, Cardiovascular diseases

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** drmustafa1979@hotmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 14.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** M.K. 0000-0001-6879-5522

## Giriş

İlk olarak Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve tüm dünyayı etkileyen COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) hastalığı 11 Mart 2020 tarihi itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edildi. Etken DSÖ tarafından "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) olarak isimlendirildi ve akut solunum yolları hastalığına neden olan yeni bir beta virüs olarak tanımlandı (1-3). Yapılan çalışmalarda, SARS salgınına neden olan SARS-CoV virüsü ile büyük bir benzerlik göstermekte olduğu ve yeni bir mutasyon ile ortaya çıktığı bildirildi. SARS-CoV-2 virüsünün öncelikli olarak akciğer Tip II alveol hücreleri olmak üzere, miyokart, böbrek proksimal tübül, özofagus, ileum epitel hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörüne bağlandığı ortaya koyuldu (4). Virüsün hücrelere bağlanmak amacıyla kullandığı ACE2 proteininin esasen akut akciğer hasarına karşı koruyucu özelliği bulunmaktadır. Fakat SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyindeki spike (sivri) proteinleri ile olan affinitesi virüsün vücuda girişine neden olmaktadır. Spike proteininin ACE2'ye bağlanması, konak hücre proteazları (TMPRSS2) tarafından proteolitik bir sindirim mekanizmasını aktifleştirir ve sonuçta koronavirüs Spike proteininde oluşan konformasyonel değişiklik ile viral RNA hücre içine girerek hücreyi enfekte eder. İnkübasyon süresi ortalama 5.5 gün olup sonrasında erken dönemde akciğer parankiminde çoğalma başlar. Öncelikle makrofaj temelli immün sistem aktivasyonu sonucu ateş, yorgunluk, kas ağrısı, boğaz ağrısı ve kuru öksürük gibi semptomlar gelişir. Sonrasında inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi ile birlikte doku hasarı, vazodilatasyon, endotel geçirgenliğinde artış ve akciğer hasarında ilerleme, solunum sıkıntısı ile sonuçlanır. Bu noktadan sonra gelişen akut sistemik inflamatuvar yanıt sitokin fırtınasına dönüşerek başta kalp olmak üzere diğer birçok organında etkilenmesine neden olur (4-6).

Yapılan çalışmalarda ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar gibi komorbidit hastalıkların COVID-19 ile sık birliktelik gösterdiği ve daha da önemlisi bu gibi birlikteliklerin daha ölümcül olduğu bildirilmiştir (7,8). 1527 hastayı içeren altı çalışmanın bir meta-analizinde COVID-19 hastalarında HT, KVKH ve diyabet sıklığı sırasıyla %17.1, %16.4, %9.7 olarak bildirilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olanlarda olmayanlara göre, KVKH sıklığı daha fazla bulunmuştur (8).

### Kardiyak Hasarın Olası Patofizyolojik Mekanizmaları

COVID-19 hastalarında kardiyak hasar gelişimi %7-28 aralığında bildirilmiştir. Çalışmalarda kardiyak ha-

sarı belirlemek için daha çok EKG, ekokardiyografi ve kardiyak enzimler kullanılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmaların ortak yanı ve en önemli tarafı kardiyak hasar saptanan hastaların kötü prognoz ile ilişkili olmasıdır (9-11). COVID-19 hastalarında virüse bağlı gelişen kardiyovasküler etkilerin nedenini araştıran bazı otopsi çalışmalarında kalp dokusunda real time PCR incelemesi ile viral genom yanı sıra düşük ACE2 seviyesi ve hipertrofi izlenmiştir. Bu nedenle kardiyak hasarın virüsün ACE2 yoluyla direkt invazyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (12). Fakat miyokardit tanısı konulan bazı hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise kalpte viral infiltrasyon saptanmamıştır. Bu hastalarda kardiyak hasarın gelişen sitokin fırtınasına sekonder T helper hücrelerinde dengesiz bir yanıt olması ve kardiyak miyositlerinde hipoksinin indüklediği intrasellüler kalsiyumun aşırı artışı ile apoptoz gelişimi olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda da anlaşılacağı üzere COVID-19 hastalarında kardiyak hasarın patofizyolojisi net olmamakla birlikte bu konuda çeşitli hipotezler mevcuttur. Bunlardan birincisi gelişen akut solunum yetersizliği sonucu gelişen ağır hipoksiye ikincil olarak miyokardın oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizliğe bağlı kardiyak hasarın olduğudur. Bir diğeri ise ACE2 proteini üzerinden hücrenin direkt olarak viral invazyonuna bağlı gelişen doku hasarı hipotezidir. Birçok çalışmada ise kardiyak hasarın akut sistemik inflamatuvar yanıtla bağlı gelişen sitokin fırtınası ile ilişkili olduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır (6,12,13). COVID-19 hastalığında enfeksiyon ve sepsise bağlı gelişen hiperkoagulopatinin neden olduğu koroner mikro-trombüslerin Tip2 miyokard infarktüsüne neden olduğu ve buna bağlı kardiyak hasar geliştiğini öne süren yayınlarda vardır (14,15). Son olarak COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanlara bağlı gelişebilen kardiyotoksiteninde sürece katkıda bulunabileceğini düşünülmektedir.

### COVID-19 ve Hipertansiyon

COVID-19 pandemisinin Wuhan kentinde başlamasından sonra ilk göze çarpan çarpıcı bulgulardan biri ölen veya hastalığa bağlı durumu kritik olan hastaların çoğunda HT'nin eşlik etmesiydi. Daha sonra yapılan çalışmalarda da COVID-19 ile birlikteliği olan en başta HT ve diğer risk faktörleri olan hastalarda ölüm riski yüksekti (1,8). Diğer taraftan özellikle ciddi enfeksiyonu olan hastaların yoğun bakımlarda takip süreçlerinde derin hipotansiyonla geliştiği ve destekleyici tedavilere ihtiyaç duyulduğu da bilinmektedir (16).

Pandeminin başlarında gerek virüsün ACE2 kullanması gerekse HT olan hastalarda, hastalığın daha ölümcül seyretmesi özellikle anjiyotensin 1 reseptörü (AT1r) blokajı üzerinden etki eden anti-HT ilaçların suçlanmasına neden olmuştur. Unutulmamalıdır

ki COVID-19 hastalarında en yüksek mortalite ve morbidite 65 yaş üzerinde (%84) olmakta, fakat bu hasta grubunda HT ve KV risk prevalansının da benzer oranlarda olduğu görülmektedir (>60 yaş %65) (17). Bu nedenle COVID-19 hastalarında mortalite ve morbidite ile HT birlikteliğini araştırmak için elde edilen veriler yeterli görünmemektedir. ACE-2 proteini renin-angiotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) görevli bir transmembran proteinidir ve vazokonstriktör etkisi olan anjiotensin II'nin, vazodilatör etkisi olan anjiotensin 1-7'e dönüşmesini sağlar. ACE2 proteininin SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyindeki spike (sivri) proteinlerine olan affinitesi virüsün hücreye dolayısı ile vücuda girişine neden olur. ACE2 proteini ayrıca miyokard, gastrointestinal sistem, kemik iliği ve böbreklerde eksprese edilir. HT, konjestif kalp yetersizliği ve ateroskleroz patofizyolojisinde önemli rolü olan renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan anjiotensin II'nin olumsuz etkilerini azaltır (18-23). RAAS blokerleri ile ACE2 reseptör up-regülasyonu hipotezi sadece in vitro/in vivo hayvan deneylerine dayanmaktadır (24-26). Aksine RAS blokerlerinin solunum yolu enfeksiyonlarında zararından çok yararının olduğuna dair çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu bilgiler ışığında HT tedavisinin COVID-19 hastalarında güncel kılavuzlar eşliğinde devam edilmesi önerilmektedir (27).

### COVID-19 ve Akut Koroner Sendromlar

COVID-19 ve Akut koroner sendrom (AKS) gelişme sıklığı ile ilgili elimizde yeterli veri olmasa da viral solunum yolu enfeksiyonları ile yatan hastalarda AKS sıklığının arttığı gösterilmiştir. Hiperinflamasyona bağlı gelişen aterosklerotik plak aktivasyonuna (Tip I MI) veya vazokonstriksiyona bağlı gelişebilir. Olası diğer patofizyolojik süreç ise, COVID-19 hastalığına bağlı gelişen hiperkoagulopatiye bağlı mikrovasküler tromboz (TİP II MI) ile ilişkili olabilir (14,15,31,32). Günümüzde özellikle erken dönemde AKS tanısı, tedavi ve prognozunda yüksek sensitif troponinler önemli yer işgal ederler. COVID-19 hastalarında ölen hastaların >%50 yüksek bulunmuştur. Dahası yapılan çalışmalarda mortaliteyi ön gördüğü belirtilmiştir (33). Fakat high sensitif troponinlerin özellikle ciddi solunum yetersizliği durumlarında da arttığı gösterilmiştir. Bu artışın olası mekanizmaları, gelişen ciddi solunum yetersizliği sendromu, virüsün miyokardta bulunan ACE2 proteinini kullanarak direkt invazyonu, ciddi inflamatuvar aktivasyona bağlı plak aktivasyonu veya gelişen hiperkoagulopati nedeni mikrovasküler tromboza bağlı olabilir (34). Bu nedenle COVID-19 hastalarında troponin değerinde artış olması AKS açısından tanısal değildir. AKS mutlaka troponinlerin yanı sıra EKG, ekokardiyografi ve semptom durumuna göre karar verilmelidir (34). 2020 yılında yayınlanan bir ça-

lışmada ST elevasyonlu miyokard infarktüsü geçiren ve COVID-19 pozitif olan hastalarda trombüs yükü ve miyokard hasarı COVID-19 negatif olan hastalara göre daha fazla bulunmuştur (35). AKS tedavisinde kılavuzların halen öncelikli önerisi en kısa zamanda reperfüzyon stratejilerinin uygulanmasıdır. Fakat Nisan 2019 yayınlanan bir çalışmada primer perkütan girişim uygulanan AKS hastalarında, önceki yıllara göre COVID-19 döneminde çeşitli nedenlerle ciddi gecikmelerin olduğu gösterilmiştir (36). Bu nedenle COVID-19 nedeniyle, AKS hastalarının tedavisinde öncelikle trombolitik tedavinin önerildiği elektif şartlarda primer perkütan koroner girişimin önerildiği farklı tedavi algoritmaları oluşturulmuştur (37).

### COVID-19 ve Kalp Yetersizliği

COVID-19 hastalarının izleminde %23 kalp yetersizliği (KY) gözlenmiş, ölüm ile sonuçlanan COVID-19 hastalarının ise %52'sinde KY olduğunu bildirilmiştir (33). 21 hastalık bir olgu serisinde bilinen KY oranı %42.9'dir. Hastaların yarısının kaybedildiği bu seride kardiyomiyopati %33 olguda gözlenmiştir (38). Fakat KY tanısı konulan bu hastalarda sürecin, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı mı olduğu (yeni tanı KY) yada daha önceden var olan KY kötüleşmesine mi bağlı olduğu net değildir (39).

Klinik tablo akut solunum yetersizliğinden ARDS kadar ilerleyebilir ve benzer tanısal bulgular nedeni ile akut KY' den ayırt etmek oldukça zordur. Akut KY ile ayırıcı tanısında, temas öyküsü, ateş öyküsü, oksijen saturasyon düşüklüğü, bilgisayarlı tomografide bilateral tutulum, periferik buzlu cam manzarası ve konsolidasyon alanları varlığı daha çok COVID-19 düşündürmelidir. Ek olarak ekokardiyografi bulguları ve Brain Natriüretik Peptid (BNP) seviyeleri ayırıcı tanıda faydalı olabilir (40). Maalesef BNP düzeyleri de KY için spesifik değildir, COVID-19 bağlı ciddi solunum yetersizliğinde yüksek olabilir. Dolayısı ile COVID-19 hastalarında KY tanısında, KY ilişkili diğer bulgular ile birlikte BNP düzeyi kullanılmalıdır (41). Ciddi nefes darlığı olan COVID-19 hastalarında, ateş yüksekliği ile beraber solunum sayısında yükseklik, ayrıca oksijen saturasyonunda düşme varsa ARDS akla gelmeli ve hasta mutlaka yakın takibe alınmalıdır. Bir diğer önemli konu bu hastalarda sağ KY kötü prognoz ile ilişkilidir ve bu açısından yakın takip edilmelidir. Bu nedenle bu hastalarda mekanik ventilatör değerleri buna göre ayarlanmalı ve hastaya yüzüstü pozisyon verilmelidir (42).

SARS CoV-2 virüsüne sekonder miyokardit vakaları oldukça nadir olmakla birlikte bildirilmektedir. Hafif göğüs ağrısı, senkop, akut kalp yetersizliği semptomlarından, fulminan miyokardite kadar geniş bir klinik

yelpaze ile karşımıza çıkabilir. Bu hastalarda patofizyolojik mekanizma ACE2 aracılığıyla virüsün direkt invazyonu mu yoksa meydana gelen sitokin fırtınasına mı bağlı olduğu net değildir. Viral yükte belirgin değişiklik olmadan miyokart işlevlerinde düzelmeye olması; hasarın immün yanıt ve sitokin fırtınasına bağlı olduğunu düşündürmektedir (43). COVID-19'a bağlı ağır pnömoni hastalarında yapılan bir çalışmada düşük Ejeksiyon Fraksiyonu ve fulminan miyokarditin çok nadir, fakat ölümcül olduğu gösterildi (44). COVID-19 pandemisinde miyokardit düşünülen olgularda endomiokardiyal biyopsi, özellikle bulaş açısından ilk etapta çok uygun görülmez. Tanıda EKG, ekokardiyografi ve kardiyak markerlar (BNP, troponin) kullanılabilir. Daha fazla yararlı olacağı düşünülüyorsa kardiyak MR tanıda faydalı olabilir (45,46).

### Kaynaklar

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7.
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2015;1282:1-23
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Song J, Yang B, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020 Mar 17.
5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10.
6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffen MJ, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; 10.1161.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28.
8. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020 Mar 11.
9. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020.
10. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
12. Han Y. Initial COVID-19 affecting cardiac patients in China, *European Heart Journal*, ehaa257 .
13. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology* (2020).
14. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7.
15. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet*. 1997;349:1391-2.
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhou J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395: 497-506.
17. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Prevalence, prescribing and barriers to effective management of hypertension in older populations: a narrative review. *J Pharm Policy Pract* 2015;8:24.
18. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*. 2004;203:631-7.
19. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga ES, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417:822-8.
20. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
21. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res* 2017;125:21-38
22. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.
23. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
24. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M, et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006;48:572-8.
25. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970-6.
26. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018;31:419-23.
27. Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020 March.
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-7.
29. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus CD, Chirinos AJ, Chang HCC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;313:264-74.
30. Udell JA, Zawi R, Bhatt DL, Jahromi KM, Gaughran F, Phromtikul A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a metaanalysis. *JAMA*. 2013;310:1711-20.
31. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet*. 1997;349:1391-2.
32. Chapman AR, Shah AS, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation*. 2018;137:1236-45.
33. 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;S0140-6736;30566-3.
34. Januzzi JL. Troponin and BNP Use in COVID-19 American College of Cardiology. Accessed Mar 23, 2020.

35. Choudry FA, Hamshere MS, Rathod SK, Akhtar MM, Archbold RA, Guttman PO, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Sep 8;76(10):1168-1176.
36. Care I, Frankie C, Wong A, Lam Y. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. 2020; 2019(April):2019-2021.
37. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020:10-12.
38. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 Mar 19.
39. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, Perez P, Kimmoun A, Levy B, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med* 2015;54:2017-9.
40. Zhu Z. Comparison of clinical and imaging features between patients with heart failure and new coronavirus pneumonia during the epidemic. *Chinese Journal of Cardiovascular Disease,* 2020, 48
41. Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic value of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide levels in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008;36:2322-7.
42. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle. *Chest* 2015;147:259-65.
43. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human koronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-39.
44. Zeng JH, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W, Li XJ, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. Preprints Mar 11, 2020.
45. Frederich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakije P, Cooper TL, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17): 1475-87.
46. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.*2009;360(15):1526-38.



# COVID-19 ve NÖROLOJİK HASTALIKLAR

## COVID-19 AND NEUROLOGICAL DISORDERS

Duygu AYDEMİR<sup>1</sup>, Özge TÜRK<sup>1</sup>, Burak CEYLAN<sup>1</sup>, Neslişah YILDIRIM<sup>1</sup>, Ekin Öykü BAYLAM<sup>1</sup>, İsra Nur KOÇKAR<sup>1</sup>, Şerife Gizem SARIOĞLU<sup>1</sup>, Süleyman KUTLUHAN<sup>1</sup>, Serpil DEMİRCİ<sup>1</sup>, Vedat Ali YÜREKLİ<sup>1</sup>, Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU<sup>1</sup>, Melike DOĞAN ÜNLÜ<sup>1</sup>, Nihat ŞENGEZE<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı

**Cite this article as:** Aydemir D, Türk Ö, Ceylan B, Yıldırım N, Baylam EÖ, Koçkar İN, Sarıoğlu ŞG, Kutluhan S, Demirci S, Yüreklili VA, Koyuncuoğlu HR, Doğan Ünlü M, Şengeze N. Covid-19 and Neurological Disorders. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):235-240.

### Öz

Covid-19 pandemisinde yapılan araştırmalarda nörolojik belirti ve bulguların hastaların yaklaşık % 36'sında görüldüğü saptanmıştır. Hastalar Covid-19 enfeksiyonunun klasik ateş, öksürük veya solunum sıkıntısı gibi belirtilerinin yanısıra; koku ve/veya tat alma duyusu kaybı, kas ağrısı, inme, baş ağrısı, bilinç bozukluğu, baş dönmesi, epileptik nöbet gibi farklı nörolojik belirtilerle de hastaneye başvurabilmektedir. Bu nörolojik belirti ve bulguların bilinmesi ve bu konudaki farkındalığın artması gerekmektedir. Bu durum, enfeksiyonun hem yayılmasını önlemede, hem tedavi edilmesinde ve hatta daha geç dönemde ortaya çıkabilecek ek sorunları önlemede oldukça katkı sağlayacaktır. Bu yazı Covid-19 hastalığının şu ana kadar saptanmış olan nörolojik belirtileri ve komplikasyonlarının literatür eşliğinde değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Bu enfeksiyonla ilgili araştırmalar ve deneyimler arttıkça nörolojik tutulumun sanılandan daha fazla olabileceği öngörülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, Nörolojik belirtiler, Baş ağrısı, Koku kaybı, tat alma kaybı, epileptik nöbet

### Abstract

It has been determined that neurological signs and symptoms are seen in approximately 36% of patients in studies conducted during the Covid-19 pandemic. In addition to the classical symptoms of Covid-19 infection such as fever, cough, and respiratory distress; they can also be admitted to the hospital with different neurological symptoms such as loss of sense of smell or taste, muscle pain, stroke, headache, unconsciousness, dizziness, and seizures. It is needed both to know neurological signs and symptoms and to increase awareness of between Covid-19 and them. Thus, it will contribute greatly to preventing and treating the spread of the infection. We have been reviewed literature for the neurological symptoms and complications of Covid-19.

**Keywords:** Covid-19, Neurological symptoms, Headache, sense of Smell, sense of Taste, Seizure

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** duygu.gokoglu.93@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 19.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** D.A. 0000-0001-7623-8275; Ö.T. 0000-0002-8115-6394;

B.C. 0000-0003-3501-9855; N.Y. 0000-0002-8692-4284; E.Ö.B. 0000-0003-3880-3522;

İ.N.K. 0000-0002-4057-1196; Ş.G.S. 0000-0002-1528-0215; S.K. 0000-0001-9749-2467;

S.D. 0000-0003-1561-1296; V.A.Y. 0000-0002-2042-4463; H.R.K. 0000-0003-4225-102X;

M.D.Ü. 0000-0002-4424-044X; N.Ş. 0000-0002-2821-3708



## Giriş

Covid-19 pandemisinde yapılan araştırmalarda nörolojik belirti ve bulguların hastaların yaklaşık % 36'sında görüldüğü saptanmıştır (1). Hastalar Covid-19 enfeksiyonunun klasik ateş, öksürük veya solunum sıkıntısı gibi belirtilerinin yanı sıra; koku veya tat alma duyusu kaybı, kas ağrısı, inme, baş ağrısı, bilinç bozukluğu, baş dönmesi, nöbet gibi farklı nörolojik belirtilerle de hastaneye başvurabilmektedir. Bu nörolojik belirti ve bulguların bilinmesi ve bu konudaki farkındalığın artması gerekmektedir. Bu durum, enfeksiyonun yayılmasını önleme ve tedavi edilmesi konusunda oldukça katkı sağlayacaktır.

Bu derleme covid-19 hastalığının şu ana kadar saptanmış olan nörolojik belirtileri ve komplikasyonlarının literatür eşliğinde değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Enfeksiyonla ilgili araştırmalar arttıkça nörolojik tutulumun sanılandan daha fazla olabileceği öngörülmektedir.

### Serebrovasküler Hastalıklar

Covid-19 enfeksiyonunun en ciddi nörolojik belirtilerinden birisi inmedir. Covid-19 enfeksiyonuna yol açan virüs, damar yapısını etkileyerek ve koagülasyonu artırarak inmeye neden olabilmektedir. Endotel hücrelerinde hasar oluşmasıyla enflamatuvar ve trombotik yollar aktive olmakta ve koagülopati gelişmektedir. Covid-19 enfeksiyonuna bağlı inme sıklığı genel olarak %5-6 oranında bildirilmektedir. Serebrovasküler semptomlar, solunum şikayetlerinden sonra 0-33 gün aralığında (ortalama 10 günde) başlamaktadır.(2) Retrospektif bir vaka serisinde 221 Covid-19 hastasının 13'ünde (% 6) serebrovasküler belirtiler bildirilmiştir. Bu 13 hastanın 11 (% 5)'inde iskemik inme, birinde intraserebral hemoraji (<%1) ve diğer birinde ise (<% 1) serebral venöz sinüs tromboz görülmüştür.(3)

### Baş Ağrısı

Baş ağrısı, enfeksiyonun hem yayılmasını önleme hem de tedavi edilmesinde oldukça katkı sağlayacaktır. Baş ağrısı genellikle hafif şiddette olup, bilateral frontal ve oksipital lokalizasyonludur. (4) Ülkemizde yapılan bir çalışmada; Covid-19 enfeksiyonu saptanan ve baş ağrısı olan hastalarda IL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (5) Aynı çalışmada baş ağrısının yanı sıra bu hastalarda trigeminal nevralsi ve glossofaringeal nevralsi ise daha az sıklıkta saptanmıştır. Covid-19 enfeksiyonunda ortaya çıkan baş ağrısında rol oynayan mekanizmalardan biri de D-dimer ve kalsitonin geni ile ilgili peptid (CGRP) gibi enflamatuvar belirteçlerdeki artış olabilir. (6)

### Demiyelinizan Hastalıklar

Deneyisel çalışmalar koronavirüs gibi viral enfeksiyonlar ile demiyelinizan hastalıkların gelişimi arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermektedir. (7)

Koronavirüsün murin tipinin birden fazla modeli, oligodendrositlerin veya astrositlerin kalıcı enfeksiyonu yoluyla ya da moleküler taklit etmeye katkıda bulunan miyelin bazik proteinine karşı otoimmün stimülasyon yoluyla kemirgenlerde demiyelinizan hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. (8)

Bazı alfa ve beta koronavirüsleri demiyelinizan hastalıklarla ilişkilendiren bulgulara rağmen, Covid-19 ve multiple skleroz (MS) arasında doğrudan bir bağlantı gösterilmemiştir ancak doğrudan olmayan bir ilişki beklenebilir.

Farelere Covid-19 aşısının yapıldığı çok sayıda deneyisel çalışma, enfeksiyonun akut fazında farelerin omuriliklerinde miyelin kaybını ve enfeksiyondan 2-3 hafta sonra miyelin yıkımını göstermiştir. (9)

Birçok viral hastalık, santral veya periferik sinir sistemini etkileyen bir otoimmün yanıtı tetikleyebilir. Bu viral enfeksiyon sonrası hem akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) hem de akut inflamatuvar demiyelinizan periferik nöropati (AIDP) gelişebilir. ADEM'li hastaların %75 kadarında öncesinde viral enfeksiyon veya aşılama bildirilmektedir. ADEM'in insan koronavirüs enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonu olduğu literatürde gösterilmektedir. Covid-19 ile ilişkili olarak tanımlanmış klasik bir ADEM olgusu yoktur; sadece 66 yaşındaki Covid-19 enfeksiyonu olan hastada akut torakal düzeyde transvers miyelit gösterilmiştir. Viral invazyona sekonder akut miyelit olasılığı anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörünün omurilikten ekspresyonunu düşündürmektedir. (10)

### Merkezi Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Covid-19 merkezi sinir sistemi (MSS)'ne hematogen yol veya retrograd sinaptik iletim yoluyla girebilir. Hematogen yol nöronları destekleyen endotel hücrelerinde bol miktarda bulunan ve Covid-19 için reseptör işlevi gören ACE-2 proteini ve hiperinflamasyon ile geçirgenliği artan kan beyin bariyeri aracılığı ile olur. (11,12) Covid-19 ile ilişkili ensefalit, meningoensefalit, akut nekrotizan hemorajik ensefalopati, ensefalopati ve fokal demiyelinizan bulgularla prezente olan MSS enfeksiyonu olguları raporlanmıştır. Direkt virüsün MSS'de gösterilemediği ancak beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda protein artışı ve hücre tespiti gibi inflamasyon bulgularının görüldüğü vakaların olması virüsün direkt etkisi dışında neden olduğu immün aracılı mekanizmalar ile de ensefalit kliniğine neden olabile-

ceğini düşündürmektedir. (13,14) Covid-19 ilişkili ilk ensefalit vakalarından biri Japonya'dan bildirilmiştir. Hastanın nazofaringeal sürüntü örneğinde Covid-19 RNA tespit edilememiş ancak BOS örneğinde tespit edilmiştir. (15) Covid-19'un klinik bir belirtisi olarak ensefalit, o zamandan beri birçok defa rapor edilmiştir. (16-18)

### Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre Sendromu (GBS), akut flask paralizinin en yaygın nedenidir. (19) Potansiyel tetikleyici patojenler arasında virüsler (Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-barr virüs (EBV), influenza virüs, hepatit E virüsü, Zikavirüs vb.) ve bakteriler (C.Jejuni, M.Pneumoniae vb.) bulunur. Bununla birlikte diğer etkenlerle (aşılar, ameliyat, reverse transtriptaz inhibitörleri, malignite vb.) ilişki de bildirilmiştir (19,23). MERS-CoV ile potansiyel nedensel ilişki zaten öncesinde tahmin edildiğinden, Covid-19 ve GBS arasındaki ilişki şüphesiz daha fazla ilgiyi hak etmektedir. (24,25)

Literatürdeki en geniş olgu serisinde hastaların, Covid-19 semptom başlangıcından 5-10 gün sonra GBS geliştirdiği bildirilmiştir. Olgu serilerine göre, klinik başlangıç genel olarak arefleksi ile birlikte bilateral çoklu ekstremitte tutulumu olan flask paralizi şeklinde izlenmiştir. Üç hastada solunum yetmezliği ve ikisinde fasiyal paralizi gelişmiştir. Olguların hepsinde BOS'ta hücre görülmemiş olup üç vakada albüminositolojik disosiyasyon ile uyumlu yüksek protein düzeyleri saptanmıştır. Elektrofizyolojik çalışmalarda olguların ikisinde demiyelinizasyon ve üçünde aksonal nöropati izlenirken, olguların hiçbirinde BOS'ta RT-PCR ile Covid-19 enfeksiyonu saptanmamıştır. Tüm hastalar intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve bir kez plazmaferez tedavisi almış ve sadece iki vakada iyileşme kaydedildiği rapor edilmiştir. (26) Başka bir olgu sunumu ise MERS-CoV enfeksiyonuna atfedilen GBS'li dört hastadan oluşmaktadır. Bunlardan birine Bickerstaff beyinsapı ensefaliti teşhisi, şiddetli bir MERS-CoV enfeksiyonundan sonra BOS'ta antigangliosid antikolları, albüminositolojik disosiyasyon ile ortaya konulmuştu. Bu hastalardan diğer ikisine ribavirin ve lopinavir/ritonavir ile tedavi bağlamında; akut duyuşal nöropati tanısı konulmuştu. Dördüncü hastadaki bulguların ise kritik hastalık nöropatisine atfedildiği bildirilmiştir. (25) Yine diğer bir çalışmada ise Covid-19 enfeksiyonu sonrası 12 adet GBS vakası rapor edilmiştir. Olguların bazılarında mekanik ventilasyon ihtiyaç duyulduğu rapor edilmiştir. Viral hastalığın başlangıcı ile GBS semptomlarının gelişimi arasındaki aralık yaklaşık olarak 10 gün olarak saptanmıştır. Çoğu hasta parestezi ve progresif-flask kuadriparezi ile başvurmuş ve BOS çalışmasında albüminositolojik disosiyasyon saptanmıştır. AIDP alt tipi en sık gözlenmiş ve tüm olgularda

IVIG tercih edilen tedavi olmuştur. (26-30) Covid-19 enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülen alt ekstremitte ağrısı, yürüme güçlüğü, periferik fasiyal paralizi ve bulber palsi ile başvuran 5 yaşında pediatrik olgu da bildirilen olgular arasındadır. (31)

### Hareket Bozuklukları

Covid-19 ile hareket bozuklukları arasındaki ilişki ile ilgili net bir kanıt olmamasına rağmen; aktif enfeksiyonun anormal hareketlerin ortaya çıkması üzerindeki etkisi kesinlikle küçümsenmemelidir. Yapılan prospektif bir çalışmada, vasküler olayların (%22,3) ve enfeksiyonların (%20,4) sekonder hareket bozukluklarının en yaygın nedenleri olduğu rapor edilmiştir. Japon ensefalitinin, enfeksiyonlara bağlı hareket bozukluklarının önde gelen nedeni olduğu bildirilmekle beraber; HIV, influenza-A, herpes simpleks virüs, Treponema pallidum ve Streptococcus gibi çok çeşitli bulaşıcı ajanlar da hareket bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. (32)

Vasküler kökenli hareket bozukluklarında, Covid-19 sonrası hareket bozuklukları arasında görülebilir. (33) Son zamanlarda, generalize miyoklonus ile başvuran Covid-19 ile enfekte 3 hasta literatürde bildirilmiştir. Çoğunlukla yüz, trapezius, sternokleidomastoid ve üst ekstremitte kaslarını tutan hem pozitif hem de negatif karakterde miyoklonik atımlar olduğu; hareketlerin spontan meydana geldiği ve istemli hareket, dokunmayla ve sesli uyaranla kötüleştiği, nörogörüntülemenin tüm hastalarda normal olduğu; immünoterapiyi takiben klinik iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (34). Benzer şekilde generalize miyoklonus, istirahat ve postüral tremor, rijidite ve bradikinezi gibi parkinsonian semptomlar ile karakterize akut hipokinetik-rijit sendrom ile başvuran, tedavisiz şekilde spontan iyileşen bir olgu bildiriminde de Covid-19 enfeksiyonundan sonra Parkinson hastalığı tanısı alan bir hasta bildirilmiştir. Bu bildirimde göre muayenede vakada hipomimi, hipofonik konuşma, bradikinezi ve dişli çark rijiditesi saptandığı belirtilmiştir. Hastanede yattığı süre içinde her iki bacakta tremor ve pollaküri şikayetleri görülmüştür. 18F-florodopa PET taramasında, her iki putamende ve daha az oranda kaudat nükleusta 18F-FDOPA tutulumunun azaldığı bu olgularda bildirilmiştir. (36)

### Epilepsi

Koronavirüsler öncelikle insan solunum sistemini hedef alırlar ancak nörolojik belirtilere de neden olmaktadır. Koronavirüslerin nörotropik ve nöroinvazif özellikleri saptanmıştır. (37)

Koronavirüs hastalığı 19 (Covid-19) ile epilepsi ve akut semptomatik epileptik nöbet ilişkisi aşağıdaki başlıklar altında toplanabilir:

a) Koronavirüs enfeksiyonu olan hastalarda hipoksi, çoklu organ yetmezliği, metabolik ve elektrolit bozuklukları gözlenebilir. Bu durum çoklu ilaç kullanımı ve terapötik müdahaleler gerektirebilir. Bu nedenle, Covid-19'lu hastalarda klinik veya subklinik akut semptomatik nöbetler ve status epileptikus görülebilir. Şiddetli Covid-19 olan hastalarda mental durum değişiklikleri de bildirilmiştir. (38) Kritik bir tıbbi durumu ve mental durum değişikliği olan bir hastayı değerlendirirken, nonkonvülfiz status epileptikus(NKSE)'un klinik tablonun bir parçası olabileceği düşünülmelidir. NKSE tanısı sıklıkla göz ardı edilebilir, çünkü kritik tıbbi durumdaki hastalar başka ciddi problemlere de sahiptir. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) enfeksiyonlu 70 hastayı kapsayan bir çalışmada, olguların %26'sında mental durum değişikliği ve %9'unda epileptik nöbet bildirilmiştir.(39) Koronavirüs enfeksiyonunda ensefalopati geliştiğinde elektroensefalografi(EEG)'de bilateral yavaşlama ve farklı serebral alanlarda keskin dalgalar görülebileceği rapor edilmiştir. (40)

b) Epilepsi hastalığı olan kişilerin koronavirüs tarafından enfekte olma olasılığı daha yüksek değildir. Epilepsi nedeniyle şiddetli covid-19 belirtileri göstermeleri de beklenmez. Bununla birlikte, epilepside covid-19 tedavisi diğer bireylere göre daha sıkıntılı olabilir. İlaç-ilaç etkileşimleri önemli zorluklar oluşturabilir ve şiddetli Covid-19 hastalarında meydana gelebilecek kardiyak, hepatik veya renal problemler, antiepileptik ilaçlara (AEİ) uyumda zorluk çıkarabilir. (41) Covid-19'un tedavisi için halihazırda kullanılmakta olan tedavilerin çoğu, önemli kardiyak yan etkilere sahiptir. Benzer şekilde, birçok AEİ'nin ritim bozukluğu başta olmak üzere önemli kardiyak yan etkileri vardır.

c) Covid-19'a maruz kalma öyküsü, Covid-19'un nöbetle ilgili sorunlar üzerindeki olumsuz etkisi hakkında endişe, AEİ tedavisinin uygun olmayan şekilde değiştirilmesi ve yetersiz AEİ alması; kontrolsüz ve sık epileptik nöbetlere neden olabilir. (42) Pandemi döneminde, özellikle video konsültasyonları başta olmak üzere teletıp yöntemi teşvik edilmelidir. Çalışmalarda teletıpın zor koşullarda epilepsili hastalar için faydalı olduğu gösterilmiştir. (43)

d) Covid-19 enfeksiyonu ile birlikte ortaya çıkan epilepsiyle ilişkili beklenmeyen ani ölüm (SUDEP) oluşumuna ilişkin veri yoktur. Covid-19 ile enfekte olmuş ve enfekte olmamış epilepsi hastalarında stres artışı olduğundan dolayı yoldan ilişki kurulmuştur. Stres SUDEP için bilinen önemli bir risk faktörüdür. (42)

Kliniğimizde epileptik nöbetler ile takipli on tane hasta Covid-19 enfeksiyonu geçirmiş olup takiplerinde

normal popülasyondan farklı bir etki gözlenmemiştir. Olgulardan bir tanesi sinüs ven trombozuna sekonder epileptik nöbetleri olan, bir diğeri geçirilmiş ensefalite sekonder epileptik nöbetleri olan, diğerleri ise epilepsi hastalarından oluşmaktadır.

### Kraniyal Nöropatiler

Yeni koronavirüs Covid-19 enfeksiyonunun erken nörolojik belirtileri arasında kraniyal sinir tutulumları da bulunmaktadır. Kranial nöropatilerin, sinir sisteminin doğrudan viral infiltrasyonuna bağlı olarak mı yoksa bir otoimmün yanıt olarak mı ortaya çıktığı net değildir. Büyük ölçekli klinik bir çalışmada, covid-19'lu 214 hastanın % 36.4'ünde serebrovasküler olaylar, kraniyal sinir tutulumları (hiposmi, hipoguzi, görme bozukluğu) ve kas hasarı (miyalji, yüksek kreatin kinaz) dahil olmak üzere nörolojik bulgular saptanmıştır. (1)

Kraniyal nöropatilerden anosmi ve dis veya aguzi en sık bildirilen semptomlardır. (44) Kohort çalışmalarında hastanede yatan Covid-19 hastalarının yaklaşık % 58'inde anosmi kaydedilmiştir.(1,45,46) Koku ve tat alma bozuklukları, Covid-19 hastalığının erken döneminde ortaya çıkar ve diğer semptomların düzelmesinden sonra da devam etme eğilimindedirler. Olguların % 70'inde hastalığın düzelmesini takip eden ilk sekiz gün içinde bulgular gerilemektedir.(47) Ayrıca; literatürde multipl kraniyal nöropati gelişen olgular da tanımlanmıştır. (48)

Kraniyal sinir tutulumu Covid-19 nörovirülansını yansıtabilir. Çünkü anosmi enfekte hastaların % 50'sini etkiler. (44) İlginç bir şekilde, kraniyal sinir, kök ve meningeal tutulumunu gösteren manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri, nöroinvasyonu veya alternatif olarak ödemli nöroinflamasyonu yansıtabilir. (1)

Covid-19'dan sonra görme bozuklukları, üç çalışmada toplam 12 hastada bildirilmiştir. Selvaraj ve arkadaşları sağ gözde ani başlayan, ağrısız, monoküler görme bulanıklığı ile gelen Covid-19'lu orta yaşlı bir kadın hasta bildirdiler. Olgunun göz muayanesi ile beyin ve orbita MRG'leri normal olduğundan posterior iskemik optik nöropati olarak rapor edilmiştir. Tromboembolik olaylar, Covid-19 ile ilişkili sistematik inflamasyon ve hematojen yol ile invazyon veya cribriform plate veya konjonktiva yoluyla doğrudan invazyon altta yatan potansiyel mekanizmalar olarak düşünülmüştür. (49)

Nörolojik tutulumu olan Covid-19'lu hastalarda yapılan ülkemizdeki bir çalışmada; hastaların % 12,6'sında uyku bozukluğu saptanmıştır. Bu hastalarda uyku

bozukluğunun nedeni olarak %70'inde baş ağrısı, trigeminal nevralji ve glossofaringeal nevralji gibi semptomlardan en az birinin bulunduğu bildirilmiştir. (5)

Bu derlemede Covid-19 hastalığının birinci yılını geride bıraktığımız dönemde, şu ana kadar saptanan nörolojik belirti ve bulgular, bununla birlikte Covid-19 sonrası gelişen nörolojik komplikasyonlar özetlenmiştir.

## Kaynaklar

- 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;1;77(6):683-690.
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020; 382: e60.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783.
- Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020;26(2):143-148.
- Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;25:1-5.
- Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache.* 2020;60(8):1806-1811.
- Duffy L, O'Reilly SC. Toll-like receptors in the pathogenesis of autoimmune diseases: recent and emerging translational developments. *Immunotargets Ter* 2016;5:69-80
- J.J Houtman, H.C.Hinze, J.O.Fleming, Demyelination induced by murine coronavirus JHM infection of congenitally immunodeficient mice, P.J Talbot, G.A.Levy(Eds.), *Corona and related Viruses: Current Concepts in Molecular Biology and Pathogenesis*, Springer US, Boston, MA 1995;159-163
- G.F.Wu, S.Perlman. Macrophage infiltration, but not apoptosis is correlated with immune-mediated demyelination following murine infection with a neurotropic coronavirus, *J.Virol.*, 73(10) (1999), pp.8771-8780
- Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. [Epub ahead of print], doi:10.1101/2020.03.16.20035105
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;9(6):102537.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 28;71(15):762-768.
- Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol.*2020:1-19.
- Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol* 2020;88:1-11.
- 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.* 2020;94:55-8.
- Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 detected in cerebrospinal fluid by PCR in a case of COVID-19 encephalitis. *Brain Behav Immun.*2020; 87:149.
- McAbee GN, Brosgol Y, Pavlakis S, Agha R, Gaffoor M. Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11-year-old child. *Pediatr Neurol.* 2020;109:94.
- Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* 2020;87:33.
- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Doorn van PA, Bateman K, Ferreira MLB, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(11):671-83.
- Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2016;13; 388(10045):717-27.
- Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, Hartung HP. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;11;4(1):31.
- Wakerley BR, Yuki N. Polyneuritis cranialis-subtype of Guillain-Barré syndrome? *Nat Rev Neurol* 2015; 11(11):664.
- Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain Barré syndrome subtypes: Where do we stand? *Clin Neurophysiol.* 2018;129(12):2586-93.
- Kim JE, Heo JH, Park SS, Park TH, Ahn JY, Kim MK, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J. Clin. Neurol.* 2017;13(3):227-33.
- Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020;267(8):2179-84.
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzoni MG, et al. Guillain-Barre Syndrome associated with SARS CoV-2. *N Engl J Med* 2020;25;382(26):2574-6
- Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J. Clin. Neurosci.* 2020;76:233-5.
- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5): 383-4.
- Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG, et al. Guillain-Barre syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J. Neurol.* 2020;267(7):1877-9.
- Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barre syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7 (4):e741.
- Sharma K, Tengsupakul S, Sanchez O, Phaltas R, Maertens P. Guillain-Barre syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019;21;7:2050313x19838750.
- Netravathi M, Pal PK, Devi BI. A clinical profile of 103 patients with secondary movement disorders: Correlation of etiology with phenomenology. *Eur. J. Neurol.* 2012;19(2):226-33.
- Alarcon F, Zijlmans JCM, Duenas G, Cevallos N. Post-stroke movement disorders: Report of 56 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004;75(11):1568-74.
- Rabano-Suarez P, Bermejo-Guerrero L, Mendez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sanchez-Tejerina D, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(6):767-72.
- Mendez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gomez-Grande A, Ruiz-Ortiz M, Blanco-Palmero VA, Azcarate-Diaz FJ, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS CoV-2 infection. *Neurology.* 2020;13;95(15):2109-18.
- Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, Janah A, Ioshpa M, Bar-Shalom R, et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):804-5.
- Costello F, Dalakas MC. Cranial neuropathies and COVID-19 neurotropism and autoimmunity. *Neurology.* 2020:195-6
- 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;15: 507-13.
- Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-cent-

- ter experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2014;29: 301-6
40. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020;21:7352.
  41. Asadi-Pooya AA, Attar A, Moghadami M, Karimzadeh I. Management of COVID-19 in people with epilepsy: drug considerations. *Neurol Sci* 2020;8:2005-11
  42. Huang S, Wu C, Jia Y, Li G, Zhu Z, Lu K, et al. COVID-19 outbreak: The impact of stress on seizures in patients with epilepsy. *Epilepsia*.2020;9: 1884-93.
  43. Kichloo A, Albosta M, Dettloff K, Wani F, El-Amir Z, Singh J, et al Telemedicine, the current COVID-19 pandemic and the future a narrative review and perspectives moving forward in the USA *Family Medicine and Community Health*.2020;3:530
  44. Gogia B, Guevare AG, Rai PK, Fang X.A case of Covid-19 with multiple cranial neuropathies. *International journal of neuroscience*. 2020;30; 1-3
  45. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 *Neurology*, 2020;25: 1060-70.
  46. P. Agarwal, S.Ray, A. Madan, B. Tyson Neurological manifestations in 404 COVID-19 patients in Washington State *J Neurol*.2021;3: 770-72
  47. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patient a cross-sectional study *Clin Infect Dis*. 2020;28: 889-90
  48. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E., Sanchez-Larsen A.,Layos-Romero A. Garcia-Garcia J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19. *Neurology*. 2020;25:1060-70
  49. Selvaraj V. Sacchetti D, Finn A, Dapaah-Afryie K. Acute Vision Loss in a Patient with COVID-19. *R I Med* 2020;10: 37-38.

## TÜRKİYE'DE COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNDE, FİLYASYON, SÜRVEYANS VE TEMASLI TAKİBİ ÇALIŞMALARI

### COVID-19 PANDEMIC IN TURKEY; FILIATION, SURVEILLANCE AND CONTACT TRACKING

Özgür ÖNAL<sup>1</sup>, Ömer KALAYCI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.

**Cite this article as:** Önal Ö, Kalaycı Ö. Covid-19 Pandemic in Turkey; Filiation, Surveillance And Contact Tracking. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):241-244.

#### Öz

Covid-19 pandemisi sürecinde, tanıdan tedaviye, bireysel koruyucu yöntemlerden toplumsal koruyucu müdahalelere çeşitli uygulamalar ile salgın kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü önerileri doğrultusunda ülkelerin, genel salgın kontrolü stratejileri bulunmasıyla birlikte, kendilerine özgü stratejileri de bulunmaktadır. Bu stratejilerin başında gelen, enfekte bireye temaslı kişileri tespit etme, kritik öneme sahiptir. Pandemi başlangıcında hastalığın kuluçka süresi ve bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmiyordu. Çeşitli ülkelerden gelen araştırma verileri bu konuda standart oluşturmaya yaramıştır. Türkiye'de pandemi başlangıcından itibaren enfekte kişiler ve bu kişilere hastalığın belirli bir kuluçka süresi boyunca temas edenler kayıt altına alınarak takip edilmektedir. Temaslı tanımıyla ilgili çeşitli kriterler bulunmaktadır ve bu kriterler ülkeler arası farklılık gösterebilir. Pandemi de ayrıca etkin bir bildirim sistemi (sürveyans) oluşturmak önemlidir. Ayrıca bildirim sistemi sonucundan toplumun bilgilendirilmesi ve dinamik bir süreç işleterek hızlı müdahale programları geliştirmek zorunludur. Ayrıca hava yoluyla bulaşan hastalıklarda çok önerilmese de Covid-19 salgınında süper bulaştırıcıların olmasına bağlı olarak enfeksiyonun kaynağının bulunması (filyasyon) salgının kontrolünde önemli hale gelmiştir. Salgın sürecinde gündemimize gelen bu terimlerin doğru şekilde algılanması önümüze çı-

kacak olan yeni salgınların kontrol edilmesinde önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Covid-19, temaslı takibi, filyasyon, sürveyans

#### Abstract

During the Covid-19 pandemic, the epidemic has been tried to be brought under control with various applications from diagnosis to treatment, from individual protective methods to social protective interventions. Within the framework of the recommendations of the World Health Organization, countries have their own strategies, along with general epidemic control strategies. Identifying people in contact with the infected individual, which is one of these strategies, is of critical importance. At the beginning of the pandemic, the incubation period and the transmission time of the disease were not known exactly. Research data from various countries served to set a standard in this regard. Since the onset of a pandemic in Turkey infected people and those who come into contact with these people during a certain incubation period of the disease are recorded and followed up. There are various criteria regarding the definition of contact and these criteria may differ between countries. It is also important to create an effective notification system in the pandemic. In addition, it is necessary to inform the

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** ozguronal@sdu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 23.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 05.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** Ö.Ö. 0000-0001-6514-2120; Ö.K. 0000-0003-2933-2407

society about the result of the notification system and to develop rapid response programs by operating a dynamic process. Although it is not recommended for airborne diseases, finding the source of the infection has become important in the control of the epidemic due to the presence of super-infectious agents in the Covid-19 outbreak. Taking lessons from the mistakes

and truths made as a result of prevention, diagnosis, treatment, rehabilitation and social interventions will be effective for us to control new epidemics with early intervention.

**Keywords:** Covid-19, contact tracking, filiation, surveillance

## Giriş

Covid-19 salgını süresince birçok terim gündelik hayatımıza girdi. Bunların bazıları şunlardır; pandemi, temaslı muayenesi, sürveyans, filyasyon, izolasyon, karantina, sosyal izolasyon ve mesafe, çoğalma katsayısı vb. olan liste tanı tedavi ve takiple ilişkili böylece uzar gider. Bu terimler çoğu zaman birbiri yerine kullanılabilen ve terminoloji karıştırılmaktadır. Bu bölümde bu terimlerin bazılarının açıklanması ve ayırt edilmesinin sağlanması yapılacaktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlamasına göre nüfusun daha önce maruz kalmadığı bir hastalığın ortaya çıkması, etkenin insanlara bulaşması ve tehlikeli bir hastalığa sebep olması ve insanlar arasında da kolayca ve hızla yayılması durumu pandemiyi oluşturur. (1) Pandeminin kontrol altına alınabilmesi için öncelikle enfeksiyon zincirinin kırılması gerekmektedir. Bu zincirin kırılabilmesi için pandemi de en önemli adım öncelikle hastalığın erken tanısı ve bildirimini daha sonra enfeksiyon etkenine kaynak oluşturan enfekte kişilerin izolasyonu ile kaynak olma riski taşıyan temaslıların karantina altına alınmasıdır.

### Temaslı Takibi

Damlacık ve bir miktarda aerosol yolu ile bulaşan Covid-19'da salgının yayılımının önüne geçmek için temaslı tespiti ve takibi halk sağlığı açısından vazgeçilmez bir unsurdur. Öncelikle hasta bireyler hastane veya evde, en uzun bulaştırıcılık süresi kadar izolasyona alınacak aynı anda hasta bireyle teması olan kişiler tespit edilmeye çalışılacaktır. Temaslı takibi hastalanma riski bulunan kişilerin salgında karantina altına alınabilmesi için önemli gerekliliktir. Karantina enfeksiyon etkenine maruz kalmış ve hasta olma olasılığı olan kişilerin, etkenin en uzun kuluçka süresi kadar belirli bir bölgede ayrı tutulması ve hareketlerinin kısıtlanmasıdır. Ülkemizde uygulanan Sağlık Bakanlığının Covid-19 Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzleme ve Filyasyon Rehberi'ne göre kesin veya olası Covid-19 enfeksiyonu hastası kişi ile damlacık izolasyonu önlemleri olmadan temas eden kişiler salgın başlangıcından 7 Aralık 2020'de getirilen güncellemeye kadar 14 gün karantina altına alınmaktaydı fakat bu tarihten itibaren eldeki mevcut veriler

ışığında ve kılavuzdaki güncelleme ile 10 gün ev karantinasına alınmaktadır. Karantina sürecinde belirli aralıklarla aranarak semptom sorgusu yapılmakta ve gerekli olursa ev ziyareti yapılmaktadır. (2)

### Temaslı takibi 3 aşamadan oluşur:

**Temaslıların tanımlanması:** Hastalık etkeni ile enfekte olduğu saptanan kişilere hastalığın bulaştırıcılık periyodu sürecinde yakın temasta bulunduğu kişiler sorgulanır. Hastalığın başlangıcından itibaren kişinin çevresi ile olan aktiviteleri ve temas durumu ile ilgili bilgiler alınır. Covid-19 da damlacık koruması önlemleri olmadan (maske takılmaması ya da uygunsuz maske kullanımı) 15 dakika ve üzeri 1 metre mesafe içerisinde temas bulunanlar temaslı olarak tanımlanır. (3)

**Temaslı listesi:** Hastalık bulaşmış kişiyle temaslı olduğu düşünülen kişiler temaslı olarak listelenmeli ve bu kişilerle iletişim kurulması sağlanmalıdır. Covid-19 hastası ile temaslı olarak tanımlanan kişiler adres tespiti yapıldıktan sonra adresinde filyasyonu yapılmakta ve karantinaya alınmaktadır. Kişiye filyasyon için giden ekipler Covid-19 enfeksiyonuna yönelik semptom sorgusu yapmakta ve semptom göstermeyen kişiler ev karantinasına alınmaktadır. Kişilere karantina kuralları anlatılmakta ve ilgili broşürler verilmekte, karantina kuralları içeren onam formu doldurulmaktadır. Ekipler tarafından kullanılan Filyasyon ve İzolasyon Takip Sistemi (FİTAS) programı aracılığıyla temaslı kişiye bilgilendirme linki gönderilmekte ve sms ile onay kodu doğrulanmaktadır. Temaslı muayenesi sırasında Covid-19 enfeksiyonu açısından semptom olarak şüpheli görünen kişilerden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi için mukozal sürüntü örneği alınmakta ve Covid-19 tedavisi başlanmaktadır. Test sonucu pozitif gelen kişilere Covid-19 Tedavi Algoritması uygulanmaktadır. (3)

**Temaslı izlemi:** Bulunan hasta temaslıları enfeksiyon bulguları açısından düzenli olarak telefon ile ilgili birimler ve aile hekimleri tarafından takip edilir. Kişilerde karantina sürecinde Covid-19 semptomları (ateş, öksürük, ishal, tat ve koku bozukluğu, solunum semp-

tomları) gösterecek olursa izole oldukları yerde ekipler tarafından ziyaret edilir ve PCR için sürüntü alınıp tedavi başlanır. (3)

Temaslı takibinin güvenilir ve etkili olabilmesi sağlık hizmeti sunucularının hızlı ve etkin yaklaşımına ek olarak toplumun bu uygulamanın her anında işbirliğine bağlıdır. Kişilerin temaslı oldukları andan itibaren herhangi bir kişiyle maruziyeti asgari düzeye düşürmesi gerekmektedir. Temaslı olarak karantina veya hasta olarak evde/hastanede izolasyonda olan bireylere sosyal destek sağlanmalı özellikle kişilerin beslenme ve ilaç ihtiyaçlarının karşılanması gerekmektedir.

### Sürveyans

Bir sağlık sorununa salgın diyebilmek için beklenenden daha fazla vaka olması kritik öneme sahiptir. Beklenen vakanın tespit edilebilmesi için öncesinde verilerin etkin şekilde toplanması ve bu veriler çerçevesinde yapılan geleceğe yönelik projeksiyonlarla salgına ve salgının gidişatına karar verilmelidir. Bu yüzden sürecin farkına varılmasını sağlayan etkili bir bildirim sistemi ve sürveyans gerekliliktir. Sürveyans, sağlık problemlerinin takibi amacıyla "sürekli ve sistematik olarak veri toplanması, analizi, yorumlanması ve konuyla ilgili kişilerin kullanımı için dağıtılması" olarak tanımlanır. Sürveyansta kısa dönemde amaç, hastalık açısından riskli bireyleri bularak önlem almak, eğitim/danışmanlık vermek, gerektiğinde tedavi vermek iken, uzun süreli dönemde ise hastalıkla ilgili politika geliştirilmesine yardımcı olmaktır. Bulaşıcı hastalıklarda genellikle pasif sürveyans yapılırken, akut bir hastalık durumu ya da eradikasyon amaçlanıyorsa aktif sürveyans tercih edilir. (4) Günümüz sürveyans sistemlerinde dijital uygulamalardan, bilgi teknolojilerinden ve yapay zekadan üst seviyede faydalanılmalıdır. (5)

**Pasif Sürveyans:** Sağlık kurumlarında konulan tanımlar üzerinden yapılan sürveyans tipidir. Bu tipte vakalar tedavi edilse bile salgın var ise fark edilemeyebilir. Ayrıca riskli gruplar hakkında bilgi sahibi olunamaz.

**Aktif Sürveyans:** Toplum tabanlı biçimde sahada yapılan sürveyans tipidir. Toplumdaki yaygınlık, risk grupları ve kontrol önlemlerine karar verme açısından önemlidir.

**Sentinel Sürveyans:** Risk gruplarının tamamına ulaşmada problem varsa ve tanı, tedavi ve izleme olanakları yaygın değilse veri kalitesinin iyi olduğu bölge seçilerek yapılan türde bir sürveyanstır. (6)

Salgınla mücadelenin etkin olabilmesi için güçlü bir sürveyans sistemine ihtiyaç vardır. Bu süreçte Sağlık

Bakanlığı tarafından sağlık bilgi sistemi olarak Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) yazılımı geliştirilmiş ve bu sistem mevcut bulunan E-nabız, Aile Hekimliği Bilgi Sistemleri, Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri, FİTAS ve Aşıla gibi pek çok sayıda sistemler entegre edilmiştir. Bu sayede bilginin toplanması, işlenmesi, kullanılması ve dağıtılmasında önemli rolü üstlenmiştir. HSYS, pandemi sürecinden anlık veri analizi için Sağlıkta İstatistik ve Nedensel Analizler (SİNA) platformunda yapılan raporların ve analizlerin veri kaynağı olmuştur. Böylece sahadan anlık veri takibi yapılabilmektedir. Ayrıca bu sistem MERNİS (Merkezi Nüfus İdare Sistemi) ile entegre edilip kişilerin adres, telefon ve aile bilgilerine erişilerek temaslı tespitinde kolaylık sağlamıştır. Filyasyon uygulamaları için FİTAS, aşı uygulaması için ise Aşıla uygulaması geliştirilmiştir. Bu uygulamalar sayesinde sahadan anlık veri takibi, müdahaleler, lojistik destek ve planlama, gerekli kısıtlamalara daha kolay karar verilebilmektedir. FİTAS uygulamasındaki konum bilgisi ile gerekli il, ilçe, köy, mahalle, apartman karantinaları uygulanmaktadır. Salgın için Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen Hayat Eve Sığar (HES) uygulaması ile buldukları bölgenin risk durumu, kişisel durumu takip, bireylerin ailelerini takip etmesi sağlanmıştır. HES uygulaması ile kesin-olası vakalar ve temaslıların topluluk içine karışmaları önlenmiş, toplu ulaşım kullanmaları seyahat etmeleri kontrol altına alınmıştır. Ayrıca sosyal medya hesapları ile uluslararası kuruluşlardan yayınlanan raporlar, haberler, bilgilendirmeler takip edilebilmekte, yerel resmi sosyal medya hesapları acil durumlarda iletişimi sağlamakta halkı bilgilendirme ve infodemi ile mücadele konusunda fayda sağlamaktadır. (7)

### Filyasyon

Vaka bildiriminden sonra kaynağa ve etkene yönelik saha çalışmasıdır. Bulaşıcı hastalıklarda yayılmayı önlemek için hastalığa yakalanmış kişiler ve temas eden bireyleri değerlendirme salgın sürecinin kontrolü açısından kilit role sahiptir. Covid-19'a karşı oluşturulan temaslı takibi ve filyasyon ekipleri sayesinde sahada izolasyon ve karantina önlemleri hızlı bir şekilde alınabilmektedir. (8) Filyasyonun, hasta olan kişilere enfeksiyonun kimden bulaştığını tespit etmeye çalışmak olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Normalde gıda ve su yoluyla bulaşan hastalıklarda kaynağı bulma hava yoluyla bulaşan hastalıklara kıyasla daha kolaydır. Covid-19 pandemi süresinde süper bulaştırıcıların da yani çok fazla kişiye hastalığı bulaştıran kişilerin varlığı filyasyonu daha önemli hale getirmektedir.

### Sonuç

Salgın yönetiminde önemli olan, halka doğru ve yerli bilgi akışıyla, süreçte aktif rol almasını sağlayarak



toplum katılımı sağlanmasıdır. (9) Toplumda oluşan yanlış bilgi ve algının erken saptanıp düzeltilmesi toplumun alınacak karar ve kısıtlamalara uyumunu artırır. Covid-19 gibi destek tedavisi ile mücadele ettiğimiz bir salgında, aşırıya tam ulaşım ya da tedavi bulunması sürecine kadar halk sağlığı önlemlerinin alınması ve toplumun buna desteği önemlidir.

## Kaynaklar

1. The classical definition of a pandemic is not elusive.[Internet] [cited 18 March 2021] Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/7/11-088815/en/>
2. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Covid-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon (Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması)[Internet] [cited 15 March 2021]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40288/0/covid-19rehberitemaslitakibievdehastazlemivefilyasyonpdf.pdf>
3. Metintaş S. Covid-19 Pandemisinin Yönetimi [Internet] [cited 15 March 2021] Available from: <https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/881/13102020155458-bolum01.pdf>
4. Çakır B. Epidemiyolojide Özelleşmiş Konular In: Akın L, Güler Ç. Halk Sağlığı Temel Bilgiler(2th Ed) Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2012;134.
5. Gökler ME, Metintaş S. Halk Sağlığı Sürveyansında Sosyal Medyanın Kullanımı. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi 2019;4:210-18.
6. Tezcan SG. Temel Epidemiyoloji Ankara: Hipokrat Yayıncılık; 2020;198.
7. Gökler ME, Metintaş S. Halk Sağlığı Sürveyansında Sosyal Medyanın Kullanımı. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi 2019;4(2):210-18.
8. COVID-19 Pandemi Yönetiminde Türkiye Örneği: Sağlık Politikası Uygulamaları ve Stratejileri, Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü raporu2020/2 Ankara [Internet] [16 March] Available from: [https://www.tuseb.gov.tr/tuspe/uploads/yayinlar/makaleler/pdf/21-08\\_2020\\_\\_5f3f6e1402cc2\\_\\_tusperapor02\\_covid19\\_pandemi\\_yonetiminde\\_turkiye\\_ornegi.pdf](https://www.tuseb.gov.tr/tuspe/uploads/yayinlar/makaleler/pdf/21-08_2020__5f3f6e1402cc2__tusperapor02_covid19_pandemi_yonetiminde_turkiye_ornegi.pdf)
9. Tüzün H, Demirköse H, Özkan S, Dikmen AU, İlhan MN. Covid-19 Pandemisi ve Risk İletişimi. Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi 2020: Özel Sayı: 1-8.

## PANDEMİDE AŞILAMANIN ÖNEMİ VE COVID-19 AŞILAMA ÇALIŞMALARI

### THE IMPORTANCE OF VACCINATION IN THE PANDEMIA AND COVID-19 VACCINATION STUDIES

Funda YILDIRIM BAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

**Cite this article as:** Yıldırım Baş F. The Importance Of Vaccination In The Pandemia And Covid-19 Vaccination Studies. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):245-248.

#### Öz

Aşı uygulamaları; bireylerin sağlığını korumada, bulaşıcı hastalıkları önlemede maliyet ve güvenilirlik açısından 20. yüzyılın en önemli ve en etkili tedavileri arasındadır. Günümüzde küresel salgın olarak kabul edilen Covid-19 virüsüne karşı verilen mücadelede, etkili ve güvenli aşı geliştirilmesi çok önemli bir basamaktır. Ülkelerin kendi iç dinamiklerine göre aşılama stratejilerini oluşturmaları, aşılama çalışmalarını başlatmaları ve sürdürmeleri pandeminin sona ermesinde son derece etkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşilar, salgınlar, pandemi

#### Abstract

Vaccine applications; It is among the most important and effective treatments of the 20th century in terms of cost and reliability in protecting the health of individuals and preventing infectious diseases. Developing an effective and safe vaccine is a very important step in the fight against the Covid-19 virus, which is now considered a global epidemic. It is extremely effective for countries to formulate vaccination strategies according to their own internal dynamics, to initiate and continue vaccination studies.

**Keywords:** Vaccines, outbreaks, pandemia

#### Giriş

Pandemi, kelime olarak eski Yunanca'dan köken alan pan (tüm) ve demos (insanlar), kelimelerinin birleşiminden oluşan; bir kıta, hatta tüm dünya yüzeyi gibi çok geniş bir alanda yayılan ve etkisini gösteren salgın hastalıklara verilen genel addir. Dünya sağlık örgütü yeni bir hastalığın dünya çapında yayılması durumu olarak tanımlamaktadır (1). Salgın hastalıklar, tarihin her döneminde toplumların sosyal, kültürel, siyasal, bilimsel ve ekonomik yapılarını etkileyecek nitelikte yıkıcı sonuçlara neden olmuştur (2). Bir pandeminin toplum üzerindeki etkisi; mevcut risk faktörlerine, virüs bulaş-

ma hızına, insanların bağışıklık durumuna, bireyler arasındaki temas, sağlanan tıbbi bakımın kalitesine ve bölgenin coğrafi özelliklerine göre değişmektedir. (3)

Yüzyıllar boyunca sayısız ölümlere ve sakatlıklara neden olan pandemilerin önüne geçilmesinde aşilar çok büyük öneme sahiptir. Aşilar 20. yüzyılın en büyük 10 toplum sağlığı kazanımı arasında ilk sıralarda yer almakta olup, çocuk ve erişkin sağlığını korumada bulaşıcı hastalıkları önlemede maliyet ve güvenilirlik açısından en önemli ve en etkili halk sağlığı uygulamalarındandır (4, 5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre aşilar, immün sistemimizin virüs ve bakteri gibi patojen-

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** dryldrmbas@yahoo.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 24.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 16.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** F.Y.B. 0000-0001-6852-3180

leri tanıyıp onlarla savaşmasını sağlayan ve bunların oluşturduğu hastalıklara karşı vücudumuzu koruyan farmasötik ürünler'dir (6). Antijen (Ag) yapısında olup, organizmada sıvısal ve/veya hücrel immün yanıt oluşturarak, enfeksiyon hastalığını geçirmeden sanki geçirmişçesine koruma sağlamaktadır (7). Aşılamanın amacı; yan etki, sakatlık ve ölüm olasılığı yüksek olan enfeksiyon hastalıklarına karşı korumak, henüz aşılanmamış kişilerde o hastalığa karşı bağışıklık geliştirmek, salgınları önlemek, hastalığın o bölgeden (eliminasyon) ve yeryüzünden ortadan kalkmasını (eradikasyon) sağlamaktır (8-10). Aşılama uygulamaları, yaşlara göre farklılık gösterse de her yaşta ölümcül olabilen enfeksiyon hastalıklarını önlemede ya da vücuda vereceği olumsuz etkiyi azaltmada oldukça güvenli, etkili ve sağladığı yararlar göre maliyetleri çok düşük yöntemlerdir (11). Amerika'da yapılan maliyet yarar analizleri, bir aşı dozu için bir dolarlık yatırımın sağlık harcamalarında 2-27 dolarlık azalmaya yol açacağını göstermektedir (5).

Türkiye'de ilk aşılama 1930'da Çiçek hastalığı ile başlamıştır. 2012'de Hepatit A aşısı ve 2013'te Suçiçeği aşısının eklenmesiyle Sağlık Bakanlığı'nın dinamik olan güncel aşı programı oluşturulmuştur (12). Aşı uygulamaları sayesinde 1979'da Çiçek hastalığı tamamen yok edilmiş, çocuk felci (polio) hastalığı da neredeyse yok edilmek üzeredir. Amerika, Batı Pasifik ve Avrupa sırayla 1994, 2000 ve 2002'de "Polio Eradikasyon Sertifikası" almıştır, günümüzde sadece dört ülkede polio endemik olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün altı bölgesinin dördünde nüfusun %95'inden fazlasının iki doz aşılanmasıyla kızamıkta eliminasyon aşamasındadır (5). Aşılama sayesinde günümüzde difteri, tetanoz, boğmaca, influenza ve kızamık gibi hastalıklardan her yıl küresel olarak 2-3 milyon ölüm engellenebilmektedir (13).

Türkiye'deki aşı ile önlenebilir hastalıkların aşılama öncesi ve sonraki vaka sayıları ve azalma yüzdeleri şekil 1 de verilmektedir (14).

Veba, çiçek, sıtma, tifüs, frengi, grip, dizanteri, tifo, kolera dan sonra küresel salgın niteliği taşıyan hastalık Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan Covid-19 salgınıdır. İlk Uzak Doğu'da görülmüş olup tüm dünyaya yayılması üzerine DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak kabul edilmiştir. Milyonlarca insanı enfekte eden Covid-19 virüsüne karşı verilen mücadelede etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesi salgınla mücadelede çok önemli bir basamaktır. Bu amaçla dünya üzerindeki çeşitli ülke ve firmalar tarafından farklı teknolojilerle aşı üretim çalışmaları yürütülmektedir. Bir aşıdan en yüksek düzeyde yarar sağlamak için o aşının belirlenen standartlara uygun olarak ve en uygun teknikleri kullanarak hazırlanması gerekmektedir. Hastalığın görülme yaşı, bireylerin bağışıklık sisteminin aşuya yanıtı, aşının olası yan etkileri, aşı programlarının uygulanabilirliği, aşı etkinliğinde rol oynayan faktörlerdendir (15). Toplumun korunmasını en üst seviyede sağlamak ve hastalıkları etkili bir şekilde kontrol altına alabilmek için gereken aşılanacak kişi sayısı; hastalığın bulaşıcılığına, uygulanacak aşının türüne, hastalığın ortaya çıkma olasılığına ve aşının etkinliğine bağlı olarak değişmektedir. Ulusal düzeyde yüksek aşılanma düzeyleri oldukça önemlidir fakat pandemiden tümüyle kurtulmak için tüm dünyada aşılanma oranlarının maksimum seviyede yapılması gerekmektedir (16).

Ülkelerin kendi aşılanma stratejilerini kendi yayılım dinamiklerine göre belirlemeleri, aşılamanın uygulanabilirliğini, etkinliğini ve aşuya olan güveni artırmada gerekmektedir. Ülkedeki yaş dağılımı, mevcut hastalık yükü, soğuk zincir ihtiyacı, hastalığa bağlı ölümlerin hangi gruplarda yoğunlaştığı gibi çok sayıda parametreye aşının uygulanacağı kişileri belirlemede önem taşımaktadır. Bu konuda Amerika Birleşik Devletleri Aşı Uygulamaları Tavsiye Kurulu (ACIP), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gibi çok sayıda kuruluş çeşitli raporlar yayınlamaktadır.

ACIP, COVID-19 Aşı Çalışma Grubu raporunda, etik prensiplerle dört ana başlık altında yapılması gerekenleri şöyle ifade etmiştir (17).

Aşı ile Önenebilir Hastalıkların Aşılama Öncesi ve Sonrasındaki Vaka Sayıları ve Azalma Yüzdeleri (Türkiye, 1980-1984 ve 2015-2019).

HASTALIK	AŞILAMA ÖNCESİ VAKA SAYISI	1980-1984 VAKA SAYISI *	2015-2019 VAKA SAYISI *	AZALMA YÜZDESİ (%)
Difteri	1.236 (1932-1936)	174	0	100
Boğmaca	10.762 (1963-1967)	3619	84	98
Tetanoz	Bildirimi yapılmamıştır (1963-1967)	110	16	85
Çocuk felci	501 (1958-1962)	159	0	100
Kızamık	50.145 (1965-1969)	21225	713	97

\* 5 yıllık ortalama vaka sayılarıdır.

### Şekil 1

**1. En fazla yarar ve en az zararı gözetme:** Aşının hem birey hem de toplum için faydasının maksimum düzeyde olmasını sağlamak gerekmektedir. Aşılacak grupların belirlenmesinde; enfeksiyona yakalanma ve en ağır şekilde etkilenme riski yüksek olan gruplar ile toplum için kritik meslek mensuplarını belirlemek önem arz etmektedir.

**2. Adaleti sağlama:** Adalet ilkesi; tüm insanların maksimum düzeyde sağlık ve refahtan faydalanabilmeleri için eşit fırsat olanaklarını yaratma ve bu hakları korumadır.

**3. Sağlıkta eşitsizliği azaltma:** Sağlıkta eşitlik, her bireyin sağlık hizmetlerine tam erişim fırsatına sahip olduğu ve sosyal konum veya diğer sosyal olarak belirlenmiş koşullar nedeniyle hiç kimsenin bu potansiyele ulaşmakta dezavantajlı olmadığı bir durumda mümkün olmaktadır. Aşı dağıtım stratejileri hem mevcut eşitsizlikleri azaltmayı hem de oluşabilecek yeni eşitsizlikleri önlemeyi hedeflemelidir. Kırsal alanlarda ikâmet etmek dahil olmak üzere sağlık hizmetlerine ulaşımın sekteye uğrayabileceği tüm koşulları belirlemek ve bu koşullara yönelik önlem almak için çaba gösterilmelidir

**4. Şeffaflığı destekleme:** Şeffaflık aşı programını planlama ve uygulama sırasında halkın güvenini oluşturmak ve sürdürmek için gereklidir. COVID-19 aşılama programı altında yatan ilkeler, karar verme süreçleri ve planlar kanıta dayalı, açık, anlaşılır ve kamuya açık olmalıdır.

ACIP aşı temininin kısıtlı olacağı ilk dönem için sağlık çalışanları, kritik meslek grupları, yüksek riskli tıbbi sorunları olan yetişkinler ve  $\geq 65$  yaşındaki yetişkinlerden oluşan dört ana risk grubu belirlemiştir. Bu gruplar mevcut bilimsel verilere, aşı uygulama hususlarına ve etik ilkelere göre seçilmiştir (18, 19).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); üç farklı hastalık epidemiyolojik yayılım süreci (toplumda yayılım, seyrek/bireysel yayılım ve yayılımın olmaması) ile üç farklı aşılama oranını (toplumun %1-10, %11-20 ve %21-50'sinin aşılama) inceleyerek farklı senaryolar geliştirmiştir (20).

DSÖ raporuna göre toplumda yayılımın devam ettiği koşullarda;

1. Eğer toplumun %1-10'u aşılanabilecekse sağlık hizmetlerini devam ettirecek sağlık personelinin ve hastalığa bağlı komplikasyonların ve ölüm oranlarının yüksek olacağı ileri yaş gruplarının önceliklendirilmesi önerilmektedir. Aşılama oranı arttıkça sosyal ve ekonomik olarak etkilenmeyi azaltacak şekilde aşılanacak grupların genişletilebileceği belirtilmektedir.

2. Aşı bulunabilirlik oranı %11-20'e çıktığında ilk gruba ek olarak altta yatan başka hastalıkları olan ya da ağır hastalık açısından riskli olabilecek hastalıkları olan bireylerin, göçmenler ve evsizler gibi hassas popülasyonların ve ana okulu ya da ilköğretim gibi uzaktan eğitimin teknik olarak zor olacağı koşullarda hizmet veren öğretmenlerin ve okul çalışanlarının öncelikli olarak aşılama önerilmektedir.

3. Aşılama oranı %21-50'ye çıktığında ilk gruplara ek olarak, diğer sağlık çalışanları ve okul personelinin, sağlık ve eğitim sektörleri haricinde belirlenecek kritik meslek gruplarının, gebelerin, aşı üretiminde çalışan sağlık personelinin ve kendini fiziki olarak COVID-19'dan koruması zor olan diğer meslek gruplarının aşılama önerilmektedir.

4. Seyrek vakaların görüldüğü ya da toplumda enfeksiyonun kontrol altına alındığı durumlarda ise aşılama bir kısmının oluşacak yerel salgınların önlenmesi için saklanması gerektiği belirtilmiştir. Bu durumda da ilk aşılanacak gruplar arasında hastalığın yayılımına neden olabilecek riskli kişiler ve yine sağlık çalışanları yer almaktadır.

5. Enfeksiyonun kontrol altına alındığı son senaryoda gümrük görevlilerinin ve hastalık yükü yüksek olan yerlerden gelen vatandaşların öncelik sırasında üst sıralara çıktığı gözlenmektedir.”

Genel olarak öncelikli grupların sırayla aşılama gerektirdiği birinci gruptakiler için yeterince aşı yoksa ikinci gruba geçilmemesi önerilmektedir. Bir grup için planlanan aşı yetersiz gelirse grup içinde etik ilkeler göz önüne alınarak yeniden önceliklendirme yapılması gereği belirtilmiştir.

Ülkemizde uygulanmasına izin verilen Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilen ilk aşı Çin merkezli Sinovac şirketinin geliştirdiği koronavirus aşısıdır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun acil kullanım onayı vermesiyle aşılama programı başlatılmıştır. Pekin merkezli Sinovac ilaç şirketi tarafından üretilen CoronaVac eski bir aşı üretim tekniği olan inaktif virus yöntemi ile enfekte etme özelliğini yitirmiş virüsün enjekte edilmesi suretiyle, vücudun hastalığa bağışıklık kazanması hedeflenmektedir. Ülkemizde de hastalığa maruz kalma, hastalığı ağır geçirme ve bulaştırma riskleri ile hastalığın toplumsal yaşamın işleyişi üzerindeki olumsuz etkisi değerlendirilerek COVID-19 aşısı uygulanacak gruplar belirlenmiş olup bu gruplara sırasıyla aşı uygulanmaktadır.

Türkiyede Covid-19 aşılama öncelikli gruplar 4 aşamada belirlenmiştir.

### 1. Aşamada

A. Sağlık kurumlarında çalışanlar (kamu özel üniversite vakıf tıp ve diş fakültesi stajyer öğrenciler dahil tüm kamu serbest eczane çalışanları (eczacı, kalfa dahil)

B. Yaşlı engelli koruma evleri gibi yerde kalan kişiler ve çalışanları ayrıca 90 yaş üzeri, 85-89, 80-84, 75-79, 70-74, 65-69 yaş grupları

### 2. Aşamada

Hizmetin sürdürülmesinde öncelikli Sektörler

Milli Savunma Bakanlığı

İç işleri Bakanlığı

Kritik görevdeki kişiler

Zabıta Özel güvenlik

Adalet Bakanlığı

Ceza evleri

Eğitim sektörü (öğretmen ve öğretim üyeleri)

Gıda Sektörü (fırın, yemek fabrikaları, gıda imalatı, ambalaj ve su üreticileri

Taşımacılık

60-64 yaş,55-59 yaş,50-54 yaş

### 3. Aşamada

Kronik hastalığı olanlar 40-49,30-39,18-29 yaş

Diğer gruplar

### 4. Aşamada.

Sırası geldiği halde aşı yaptırmayanlar olarak belirlenmiştir.

Ülkemizde aşı uygulamaları Sağlık bakanlığımızın onayı ile 14.01.2021 tarihinde ilk öncelik Sağlık çalışanları olmak üzere başlatılmıştır. Türkiyede 22.03.2021 tarihi itibarıyla aşılanan toplam kişi sayısı 13.316.163 dür. 1. doz 8.054.049, 2. doz aşı 5.262.114 kişiye yapılmıştır (14).

Aşılamaya çalışmaları tüm Türkiye'de Aile sağlığı merkezlerinde, Tıp fakültelerinde ve Hastanelerde halen devam etmektedir ve 2. aşamanın sonuna yaklaşmıştır. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde şüana kadar 633 adet öğrencilere, 274 adet öğretim üyelerine, 1669 adet sağlık personellerine 501 adet araştırma görevlilerine, 535 adet hemşirelere, 45 adet askerlere, 6 adet öğretmenlere, 661 adet 65 yaş üzeri kişilere, 27 adet 65 yaş altı kişilere olmak üzere toplamda 4351 adet aşı yapılmıştır.

## Sonuç

Aşılar, bireylerin sağlık hakkının temel bir bileşeni olup, bağışıklamada, enfeksiyon hastalıklarının morbidite ve mortalitesini azaltmada topluma sunulan, bireysel, toplumsal ve ülke düzeyinde yararları olan yararlılık-maliyet oranı en yüksek, en önemli koruyucu sağlık hizmetlerindedir. Aşıların geliştirilmesi ve en kısa sürede uygulanması; diğer pandemilerde olduğu gibi Covid-19 enfeksiyonunda da hastalığın toplumda yayılmasını,

ağır hastalık ve ölüm gibi ciddi etkilerin ortaya çıkmasını önlemesi açısından çok önemlidir. Ülkelerin en kısa sürede kendi aşılanma stratejilerini oluşturmaları, etkin aşılanma çalışmalarını sürdürmelerile toplumun tümünün aşılanmasını sağlamaları pandeminin sona ermesinde gereklidir.

## Kaynaklar

1. Çınar F, Özkaya B. Koronavirüs (COVID-19) Pandemisinin Medikal Turizm Faaliyetlerine Etkisi. Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi. 2020;2(2):35-50.
2. Nişancı D. Salgın Hastalıklar Ve Salgın Hastalıklar Özelinde Sağlık Hakkına Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi'nin Bakış Açısı İle Ulusal Mevzuatın Covid-19 Özelinde Değerlendirilmesi. TBB Dergisi. 2020;150:85-122.
3. Bakanlık TS. Pandemi influenza ulusal hazırlık planı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara. 2019.
4. Arısoy ES, Çiftçi E, Hacimustafaoğlu M, Kara A, Kuyucu N, Somer A, et al. Clinical practical recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for previously healthy children (National Vaccination Schedule) and vaccines not included in the Schedule-2015. J Pediatr Inf. 2015;9:1-11.
5. Avras A. Çocuklarda Aşılamanın Önemi. Klinik Gelişim. 2012;25:1-3.
6. Erkekoğlu P, Köse Sbe, Balci A, Yürün A. Aşı Kararsızlığı ve COVID-19'un Etkileri. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi. 2020;9(2):208-20.
7. Keskin F. COVID-19 Pandemisinde Aşılanmanın Önemi.
8. Cutts F, Smith PG. Vaccination and world health: J. Wiley & Sons; 1995.
9. Chabot I, Goetghebeur MM, Grégoire J-P. The societal value of universal childhood vaccination. Vaccine. 2004;22(15-16):1992-2005.
10. John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. European journal of epidemiology. 2000;16(7):601-6.
11. Schuchat A. Human vaccines and their importance to public health. Proccedia in Vaccinology. 2011;5:120-6.
12. Gülcü S, Arslan S. Çocuklarda Aşı Uygulamaları: Güncel Bir Gözden Geçirme. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2018;8(1):34-43.
13. Aygüneş A, Ok OC. Covid-19 Pandemisi Sürecinde Toplumsal Cinsiyet Çalışmaları İzleme Raporu. 2020.
14. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77803/genisletilmis-bagisiklama-programi-gbp.html>.22.03.2021 tarihinde erişilmiştir.
15. TT Birliği. Birinci Basamak Sağlık Çalışanları İçin Aşı Rehberi. Türk Tabipleri Birliği Yayınları, Nisan, Ankara. 2018.
16. Salmon DA, Dudley MZ, Glanz JM, Omer SB. Vaccine hesitancy: causes, consequences, and a call to action. Vaccine. 2015;33:D66-D71.
17. McClung N, Chamberland M, Kinlaw K, Matthew DB, Wallace M, Bell BP, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' ethical principles for allocating initial supplies of COVID-19 vaccine—United States, 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020;69(47):1782.
18. Bell BP, Romero JR, Lee GM. Scientific and ethical principles underlying recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for COVID-19 vaccination implementation. Jama. 2020;324(20):2025-6.
19. Persad G, Peek ME, Emanuel EJ. Fairly prioritizing groups for access to COVID-19 vaccines. Jama. 2020;324(16):1601-2.
20. Omer S, Faden R, Kochhar S, Kaslow D, Pallas S, Olayinka F, et al. WHO SAGE roadmap for prioritizing uses of COVID-19 vaccines in the context of limited supply. World Health Organization. 2020.

## THE BIG OUTBREAK DISEASES HISTORY AND THE COVID-19 PANDEMIC

### BÜYÜK SALGINLAR TARİHİ VE COVID-19 PANDEMİSİ

Fuat İNCE<sup>1</sup>, Rasih YAZKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği, Isparta, Türkiye

**Cite this article as:** Ince F, Yazkan R. The Big Outbreak Diseases History And The Covid-19 Pandemic. Med J SDU 2021; (özelsayı-1):249-251.

“...Behold, O gods, O my masters, I offer you sacrifices of penance for my country, to save my country from the plague. Take these pains outfrom my heart, take these fears from my soul.”  
**The Plague Prayer, Hittite King Mursili-II (1339-1310 BC-estimated)**

#### Öz

Bulaşıcı hastalıklardan kaynaklanan salgınlar tarih boyunca insanlığın en büyük meselelerinden birisi olmuştur. Büyük salgınlar antik dönemlerden günümüze insanların hayatlarını etkilemişlerdir. Geçmişte milyonlarca insanın ölümüne neden olan epidemiler ve pandemiler modern dönemde de çeşitli isimler altında ortaya çıkmışlardır. 20. Yüzyılın başında görülen İspanyol Gribinden sonra bu sefer Covid-19 hem sağlık hem de diğer alanlarda yaşattığı olumsuzluklar ile insanoğlunun karşısına dikilmiştir. Hem geçmiş ve bitmiş salgınlardan hem de Covid-19'tan elde edilen tecrübelerin gelecek için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Bulaşıcı hastalık, salgın hastalık, epidemiler, pandemi, Covid-19

#### Abstract

The outbreaks caused by infectious diseases have been one of the biggest issues of humanity throughout the history. The big outbreak diseases have affected people's lives since ancient times. The epidemics and pandemics that caused the death of millions of people in the past have emerged under various names in the modern period. After the Spanish Flu seen at the beginning of the 20th century, this time Covid-19 stood against human beings with the negativities it caused in both health and other areas. We think that the experiences obtained from both past and finished outbreaks and Covid-19 will be guiding for the future.

**Keywords:** Infectious disease, outbreak disease, epidemic, pandemic, Covid-19

Dear Editor,

Mankind has given one of the greatest struggles against infectious diseases from past to present. There are many recorded epidemics and pandemics in the history. It is possible to find information about these in

many geographies from China to Mesopotamia, from India to Anatolia and from Egypt to Europe. So much so that these diseases have affected the great loss of lives, the weakening and destruction of the great states established throughout history, the change of social order and whether wars will result in victory or

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: incefuat@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 12.04.2021 • Kabul tarihi/Accepted Date: 15.04.2021

ORCID IDs of the authors: F.İ. 0000-0002-2887-7512; R.Y. 0000-0002-7369-6710

defeat. With these aspects, epidemics and pandemics have been important actors in shaping world history (1).

Humans have resorted to various means in order to get rid of the outbreak diseases that are seen as a punishment to humans by the gods. The text known as "the Hittite King Mursili-II's Prayer" in medical history sources; it draws attention with its human enveloping expression and is regarded as one of the first examples in the world in this field (1). It was believed that the plague epidemic that swept through Anatolia during the Hittites period for twenty years started because the King Suppiluliuma-I had broken its promise. King Suppiluliuma-I himself and his son also died in this epidemic. Mursili-II, who became king after them, had prayed to the gods to end the epidemic (2).

Of course, each epidemic and pandemic is worth considering separately in terms of its effects. If we try to describe important outbreaks in chronological order, it would be appropriate to start with "the Outbreak of the Antoninus (165-180)" from the Roman period. Since this outbreak was described by the famous physician Galen (129-199 estimated), it is also referred to by his name (3). The outbreak is thought to be caused by plague, smallpox or measles. The outbreak emerged at a time when Lucius Verus and Marcus Aurelius, who were adopted by Antoninus Pius, ruled the country together. Verus died in 169, and Aurelius in 180. The outbreak, which spread to the wide Roman geography through the soldiers participating in the expeditions to Anatolia and Syria, can be described as the first pandemic of the old times. This pandemic, which caused the death of a large number of people, affected Roman Empire so deeply that it was listed among the factors that led Rome to division and destruction along with other reasons in the next period (3).

Another important outbreak is "the Justinian Plague" that started in 541. The outbreak that affected Eastern Rome was named after him because it emerged during the reign of Emperor Justinian. Its effects lasted until 767 with fluctuations. It reached Istanbul with grain ships coming from Egypt (4). The disease is transmitted to humans by fleas on mice that carry plague germs. The plague caused a great devastation in Istanbul, and no place was found to bury the people who died. It is estimated that the pandemic, which reached from Iran to Britain and Denmark, caused the death of more than one hundred million people (4).

The great plague outbreak called "black death" in

Europe started in 1347. The disease that spread from Mediterranean ports to Europe by ships, almost erased a lot of villages and cities from the map (1). It killed more than sixty million people by 1357. It is thought that this number corresponds to one third of the total population of Europe. With the disasters experienced, Europeans realized that both the plague and diseases such as leprosy and syphilis are contagious. Ships have been kept distant for a period of twenty or forty days in order to prevent diseases that may come through ships (1). The plague outbreak, whose effects have continued for many years with various fluctuations, triggered important developments in Europe. The absolute power of the feudal order and the church was shaken, scientific understanding began to come to the fore (5).

Apart from the plague, other outbreaks also were affect the humanity, such as the cholera and the smallpox epidemics (6). However, the Spanish Flu pandemic (1918-1919) that occurred at the beginning of the 20th century is very striking in terms of its lethality. The number of deaths in the pandemic was higher than those who died in the First World War between 1914-1918 (7).

The Spanish Flu, which spread almost all over the world within a few months, killed between forty and a hundred million people. The reason why the name of the disease is Spanish Flu is not because the disease originated here, but because it was announced here for the first time. It is assumed that its origin is the United States of America (USA). After the first wave between March and August 1918, the second wave with very high mortality occurred between September and December of the same year. The last and third wave occurred in the January-May period of 1919 (7).

After the Spanish Flu, Hong Kong Flu between 1968-1970, AIDS from 1981 to present, SARS in 2002-2003, Swine Flu between 2009 and 2010, and Ebola between 2014-2016 were other diseases that threaten humanity (6). In the days we are still in, the Covid-19 pandemic has affected the whole world. At the end of 2019, cases of pneumonia of unknown etiology were seen in City of Wuhan, People's Republic of China. On January 7, 2020, it was understood that these pneumonia cases were caused by a new type of coronavirus. This virus has been named SARS CoV2 because it is be likened to the virus that causes SARS disease. The disease caused by this virus is named 2019-nCoV or Covid-19. Today, the name Covid-19 is more widely accepted as the name of the disease. It has been declared as a pandemic on 11 March 2020

by the World Health Organization (WHO) due to its rapid spread throughout the world (8).

The Covid-19 pandemic has unexpectedly affected the whole world in a period where terms such as globalization and shrinkage of the world are frequently used. Words such as hygiene, social distance and isolation are used more frequently now. Today, the virus is trying to stand against the weapons that humanity has developed or is trying to develop against itself with its various variants. Apart from being a health problem, it affects the whole world with its social, economic and cultural aspects. Since the first days of the epidemic, there has been a great need for health supplies, ventilator devices and intensive care units. Nowadays, vaccination applications have begun, although limited. However, increasing the amount of vaccines and making vaccines accessible to everyone have emerged as new problems.

As a result, this process has once again demonstrated how important issues such as healthcare personnel, hospital facilities and capabilities, health technologies and production capacity are. It is certain that the results to be obtained from the examination of past outbreak diseases will be useful today, and the information and experiences to be obtained from this pandemic will be very important experiences for the next days.

## References

1. Bayat AH. Tıp Tarihi. İstanbul: Üçer Matbaacılık; 2016.
2. Dinçol AM. Ashella Rituali (Cth 394) Ve Hititlerde Salgın Hastalıklara Karşı Yapılan Majik İşlemlere Toplu Bir Bakış. Belleten. 1985;XLIX(193):1–40.
3. Sayar MH. Marcus Aurelius ve Lucius Verus Dönemlerinde M.S. 165-180 Yılları Arasında Görülen Büyük Salgın. Tarih. 2020;71(1):15–28.
4. Yıldırım N. Salgın Afetlerinde İstanbul. Afetlerin Gölgesinde İstanbul. Öztürk S. (ed.), İstanbul: İstanbul Kültür A.Ş.; 2010. s. 109–84.
5. Özden K, Özmat M. Salgın ve Kent: 1347 Veba Salgınının Avrupa'da Sosyal, Politik ve Ekonomik Sonuçları. İdealkent. 2014;(12):60–87.
6. Özlü A, Öztaş D. Yeni Corona Pandemisi (Covid-19) İle Mücadelede Geçmişten Ders Çıkartmak. Ankara Med J. 2020;(2):468–81.
7. Temel MK, Ertin H. 1918 Grip Pandemisi Kıssasından COVID-19 Pandemisine Hisseler. Anatol Clin. 2020;25(Özel Sayı 1):63-78.
8. İnce F, Evcil FY. Covid-19'un Türkiye'deki İlk Üç Haftası. SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Derg. 2020;11(2):236–41.



