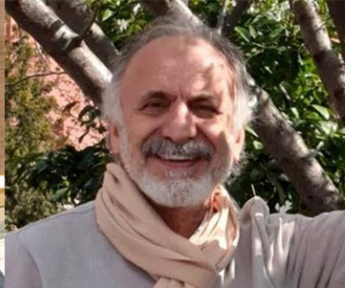
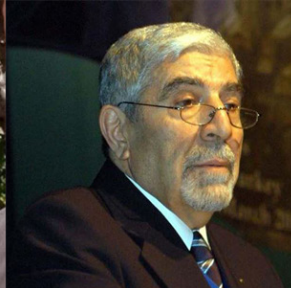




Prof. Dr. Murat DİLMENER



Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU



Prof. Dr. Sedat TELLALOĞLU



Prof. Dr. Seyit Mehmet KAYACAN

DERLEMELER / REVIEWS

COVID-19 Epidemiyolojisi *Epidemiology of COVID-19*

Coronavirus: Genel Özellikler ve Güncel Yaklaşım *Coronavirus: General Features and Current Approach*

COVID-19 Hastalığına Neden Olan SARS-COV-2 Virüsünün Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Belirlenmesi *Detection of SARS-COV-2 Virus Causing COVID-19 Disease by Real-Time Polymerase Chain Reaction*

COVID-19 Tanısında Protein Temelli Yaklaşımlar *Protein-based Approaches for the Diagnosis of COVID-19*

COVID-19 ve Çocuk *COVID-19 and Child*

COVID-19 ve Hemofagositik Lenfositosis *COVID-19 and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*

COVID-19 ve Koagülopati *COVID-19 and Coagulopathy*

COVID-19 ve Hemoglobopatiler *COVID-19 and Hemoglobinopathies*

COVID-19 Enfeksiyonlarında İmmun Plazma Tedavisi ve Sonuçları *Convalescent Plasma Treatment and Results in COVID-19 Infections*

COVID-19 Pandemi Döneminde Diş Hekimliği Uygulamaları *Dental Practices During COVID-19 Pandemic*

COVID-19 Sürecinde İbuprofen ve Diğer Nonsteroidal Antiinflamatuar İlaçların Kullanımının Güvenilirliği *COVID-19 and Safety of Ibuprofen and Other a Non-steroidal Antiinflammatory Drugs*

Viral Pandemics as Possible Psycho-immunological Causes of Psychiatric Symptoms: From Past to Present *Psikiyatrik Belirtilerin Olası Psikoimmünolojik Nedenleri Olarak Geçmişten Günümüze Viral Pandemiler*

COVID-19 Pandemisi ve Dünyada Onkolojide Etkileri *COVID-19 Pandemia: Global Consequences for Oncology*

COVID-19 Patogenezinde Pulmoner İnvasküler Koagülasyon ve Tedavi Önerileri *Pulmonary Intravascular Coagulation Pathogenesis in COVID-19 and Treatment Recommendations*



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ

e-ISSN:2651-4060

JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

COVID-19
Özel Sayı / Special Issue

Haziran / June 2020
Cilt / Volume 3
Ek Sayı / Supplement 1

Dergimizin bu sayısı COVID-19 Küresel Salgını sırasında kaybettiğimiz Prof. Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU, Prof. Dr. Murat DİLMENER, Prof. Dr. Sedat TELLALOĞLU, Prof. Dr. Seyit Mehmet KAYACAN hocalarımız ve tüm sağlık çalışanlarına ithaf edilmiştir.

This issue of our journal is dedicated to Prof. Cemil TAŞÇIOĞLU MD and Prof. Murat DİLMENER MD, Prof. Dr. Sedat TELLALOĞLU MD, Prof. Seyit Mehmet KAYACAN MD and all healthcare professionals who lost during the COVID-19 Global Outbreak.



SABIAD

SAĞLIK BİLİMLERİNDE İLERİ ARAŞTIRMALAR DERGİSİ
JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH IN HEALTH SCIENCES

Haziran/June 2020, Cilt/Volume 3, Ek Sayı/Supplement 1

e-ISSN:2651-4060

Sahibi / Sorumlu Müdür

Ownership / Director

Zeynep Karakaş

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Director of Istanbul University Institute of Health Sciences

Baş Editör / Editor in Chief

Zeynep Karakaş

Sayı Editörü / Issue Editor

Selda Hançerli Törün

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Ümmühan İšoğlu Alkaç

Volkan Arısan

Ayşe Evrim Bayrak

Meryem Sedef Erdal

İlhan İlkılıç

Kıvanç Bektaş Kayhan

Müge Sayitoğlu

Bilimsel Sekreteryası / Scientific Secretariat

Yasin Yılmaz

Aslı Gürbüz

İstatistik Danışmanı / Statistics Editor

Eray Yurtseven

Editöryal Ofis / Editorial Office

Birgül Taştemir

Safiye Özkan Sarılı

Yazışma Adresi / Correspondence Address

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Bozdoğan Kemerli Cad. No:8 Vezneciler Hamamı Sk.

Vezneciler, Fatih 34126 İSTANBUL

Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00 (11280)

Faks / Fax: +90 (212) 414 30 16

E-mail: sabiad@istanbul.edu.tr

<https://dergipark.org.tr/sabiad>

Yayıncı / Publisher

İstanbul Üniversitesi Yayınevi / Istanbul University Press İstanbul

Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt,

Fatih / İstanbul, Türkiye

Telefon / Phone: +90 (212) 440 00 00

Editör Kurulu/Editorial Board

Rengin Acaroğlu (İstanbul/Türkiye)

Ahmet Araman (İstanbul/Türkiye)

Gamze Aren (İstanbul/Türkiye)

Ahmet Ataş (İstanbul/Türkiye)

Arzu Funda Bağcıgil (İstanbul/Türkiye)

Alper Baran (İstanbul/Türkiye)

Sevim Buzlu (İstanbul/Türkiye)

Erdal Cevher (İstanbul/Türkiye)

Tülin Çağatay (İstanbul/Türkiye)

Mustafa Demir (İstanbul/Türkiye)

Tamer Demiralp (İstanbul/Türkiye)

Mübeccel Demirkol (İstanbul/Türkiye)

Günnur Deniz (İstanbul/Türkiye)

Birsel Sönmez Uydeş Doğan (İstanbul/Türkiye)

Sait Mesut Doğan (İstanbul/Türkiye)

Bilge Donuk (İstanbul/Türkiye)

Burak Erman (İstanbul/Türkiye)

Melek Nihal Esin (İstanbul/Türkiye)

Hakan Ertin (İstanbul/Türkiye)

Sönmez Fıratlı (İstanbul/Türkiye)

Godoberto Guevara-Rojas (Viyana/ Avusturya)

Ahmet Gül (İstanbul/Türkiye)

Amid Ismail Dean (Philadelphia/ABD)

Christine Hauskeller (Exeter/ İngiltere)

Alev Akdoğan Kaymaz (İstanbul/Türkiye)

Nevin Kanan (İstanbul/Türkiye)

Ahmet Kizir (İstanbul/Türkiye)

Dildar Konukoğlu (İstanbul/Türkiye)

Afife Mat (İstanbul/Türkiye)

Eitan Mijiritsky (İstanbul/Türkiye)

Hans-Martin Sass (Bochum/ Almanya)

Fuat Oduncu (Münih/ Almanya)

Vedat Onar (İstanbul/Türkiye)

İlhan Onaran (İstanbul/Türkiye)

Özen Doğan Onur (İstanbul/Türkiye)

Semra Özdemir (İstanbul/Türkiye)

İlgin Özden (İstanbul/Türkiye)

Emine Akalin Uruşak (İstanbul/Türkiye)

Yağız Üresin (İstanbul/Türkiye)

Erdem Tüzün (İstanbul/Türkiye)

Funda Yalçın (İstanbul/Türkiye)

T. Mesud Yelbuz (Riyad/S. Arabistan)

Onur Geçkili (İstanbul/Türkiye)

Eray Yurtseven (İstanbul/Türkiye)

Eda Yılmaz Alarçin (İstanbul/Türkiye)

Fatemah Bahadori (İstanbul/Türkiye)

Dergide yer alan yazılardan ve aktarılan görüşlerden yazarlar sorumludur.
Papers and the opinions in the Journal are the responsibility of the authors.

Şubat, Haziran ve Ekim aylarında, yılda üç sayı olarak yayınlanan hakemli, açık erişimli ve bilimsel bir dergidir.
This is a scholarly, peer-reviewed, open-access journal published three times a year in February, June and October.

Yayın Türü / Publication Type: Yerel Süreli yayın, yılda üç kez yayınlanır. / *Periodical publication, published three times a year.*

Önsöz

Bir İstanbul Üniversitesi bilimsel yayını olan Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi (SABİAD) editörü olarak dünyanın içinde bulunduğu Koronavirüs pandemisinde temel bilimlerden kliniğe konusunda yetkin kişilerin literatür ve kendi deneyimleri ışığında derledikleri en güncel bilgileri sizinle paylaşmaktan onur duyuyorum. Dergimizin bu özel sayısında yoğun temposu içinde Konuk Editörlüğü yapan İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enfeksiyon Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Selda Hançerli Törün'e teşekkür ederim.

SABİAD- COVID 19 özel sayısında;

COVID-19 epidemiyolojisi, genel özellikleri, tanısı, gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Saptanması ve Tanısında Protein Temelli Yaklaşımlar, COVID-19 kliniği ve çocuk hastalardaki özellikler, koagulopati, Hemofagositik Lenfositosis (HLH) ile ilişkisi ve tedavisi, Onkoloji ve Hemoglobinopati gibi özellikli hastalardaki durumu, Pandemi döneminde dış hekimliği uygulamaları, tartışmalı İbuprofen ve diğer nonsteroid antiinflamatuar kullanımı, immün plazma tedavisi konuları uzmanları tarafından titizlikle kaleme alındı. Bilgiye ulaşımın kolay ancak hangisinin doğru olduğunu anlamının zor olduğu bilgi çağında bunun için titizlikle çalışan yazarlarımıza ve en kısa zamanda değerlendirmelerini yapıp katkı sağlayan konularının uzmanı bilim insanlarımıza içtenlikle teşekkür ediyorum.

Dergimizin COVID-19 özel sayısını bizleri yetiştiren, COVID-19 pandemisi sırasında kaybettiğimiz İstanbul Tıp Fakültesi'nin değerli hocaları Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu ve Prof. Dr. Murat Dilmener, Prof. Dr. Sedat Tellaloğlu ve Prof. Dr. Seyit Mehmet Kayacan şahsında fedakar ve çalışkan Türk ve dünya sağlık çalışanlarına ithaf ediyoruz. Ruhları şad olsun!

Hocalarımızın meşalesini geleceğe taşıyacaklarından emin olduğumuz geleceğin bilim insanlarına sevgi ve saygılarımızla!

Prof. Dr. Zeynep Karakaş

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi Editörü

Konuk Editörden

Dünya genelinde yeni tip koronavirüs ile enfekte olduğu doğrulanmış kişilerin sayısının milyonları geçtiği, bu virüsün yol açtığı hastalık olan COVID-19 nedeniyle ölenlerin sayısının 250 bin den fazla olduğu bir noktadayız.

Tüm ezberleri bozan, güçlü devletlerin sağlık sisteminin çöküşüne seyirci olduğumuz bu denli belirsiz ve ürkütücü tablo, sadece dört ay gibi kısa bir sürede gerçekleşti.

Bulaştırıcılığı yüksek olan bu “yeni” enfeksiyon ile mücadele eden sahadaki sağlık çalışanlarında, zaman zaman yoğun endişe ve anksiyeteler gelişse de, tüm bunlar salgınla savaşmalarının önüne geçmemiştir.

Kısa süre içerisinde -kimi zaman iyi analiz edilemeden- kabul gören bilimsel yazılar, yoğun bilgi karmaşasını beraberinde getirmiştir. Bu sayıda amacımız, konusunda uzman ve deneyimli hocalarımızın COVID-19 ile ilgili güncel bilgileri değerlendirerek sizlere sunmaktır. Sahada çalışan tüm sağlık çalışanlarımıza ve bilimin ışığında kılavuzluk yapan tüm hocalarımıza teşekkür ediyorum.

Sayın hocalarım Prof. Dr. Murat Dilmener ve Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu’nu, Prof. Dr. Sedat Tellaloğlu ve Profesör Dr Seyit Mehmet Kayacan ve elbette bu salgında kaybettiğimiz tüm sağlık çalışanlarımızı minnetle anıyorum.

Doç. Dr. Selda Hançerli Törün

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD.



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

DERLEMELER / REVIEWS

COVID-19 Epidemiyolojisi	S1
<i>Epidemiology of COVID-19</i>	
Halim İşsever, Tuğçe İşsever, Gözde Öztan	
Coronavirus: Genel Özellikler ve Güncel Yaklaşım	S14
<i>Coronavirus: General Features and Current Approach</i>	
Sevim Meşe, Ali Ağaçfidan	
COVID-19 Hastalığına Neden Olan SARS-COV-2 Virüsünün Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Belirlenmesi	S24
<i>Detection of SARS-COV-2 Virus Causing COVID-19 Disease by Real-Time Polymerase Chain Reaction</i>	
Sevde Hasanoğlu, Emrah Yücesan	
COVID-19 Tanısında Protein Temelli Yaklaşımlar	S31
<i>Protein-based Approaches for the Diagnosis of COVID-19</i>	
Beza Göncü	
COVID-19 ve Çocuk	S40
<i>COVID-19 and Child</i>	
Mehpare Sarı Yanartaş, Selda Hançerli Törün	
COVID-19 ve Hemofagositik Lenfohistiositoz	S49
<i>COVID-19 and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis</i>	
Ömer Devocioğlu	
COVID-19 ve Koagülopati.....	S53
<i>COVID-19 and Coagulopathy</i>	
Ayşegül Ünüvar	
COVID-19 ve Hemoglobinopatiler.....	S63
<i>COVID-19 and Hemoglobinopathies</i>	
Ali Fettah, Zeynep Karakaş	
COVID-19 Enfeksiyonlarında İmmun Plazma Tedavisi ve Sonuçları	S68
<i>Convalescent Plasma Treatment and Results in COVID-19 Infections</i>	
Hüseyin Saffet Beköz, Hülya Bilgen, Seniye Sema Anak	

COVID-19 Pandemi Döneminde Diş Hekimliği Uygulamaları	S78
<i>Dental Practices During COVID-19 Pandemic</i>	
Nursen Topcuoğlu	
COVID-19 Sürecinde İbuprofen ve Diğer Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçların Kullanımının Güvenirliliği	S88
<i>COVID-19 and Safety of Ibuprofen and Other a Non-steroidal Antiinflammatory Drugs</i>	
F. İlkay Alp Yıldırım, M. Sedef Erdal	
Viral Pandemics as Possible Psycho-immunological Causes of Psychiatric Symptoms: From Past to Present	S92
<i>Psikiyatrik Belirtilerin Olası Psikoimmünolojik Nedenleri Olarak Geçmişten Günümüze Viral Pandemiler</i>	
Hasan Mervan Aytaç, Sacide Pehlivan	
COVID-19 Pandemisi ve Dünyada Onkolojide Etkileri	S99
<i>COVID-19 Pandemia: Global Consequences for Oncology</i>	
Rejin Kebudi	
COVID-19 Patogenezinde Pulmoner İntravasküler Koagülasyon ve Tedavi Önerileri	S106
<i>Pulmonary Intravascular Coagulation Pathogenesis in COVID-19 and Treatment Recommendations</i>	
Faik Sarıalioğlu, Fatma Burcu Belen Apak	



COVID-19 Epidemiyolojisi

Epidemiology of COVID-19

Halim İşsever¹ , Tuğçe İşsever² , Gözde Öztan³ 

ÖZ

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde tespit edilen nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarından oluşan bir küme hakkında bilgilendirildi. 12 Ocak 2020'de vakalardan elde edilen örneklerde yeni bir koronavirüs tespit edildiği ve virüs genetik dizi analizi sonucunda, salgının virüs nedenli olduğunu açıklandı. Bu virüs SARS-CoV-2 ve buna bağlı hastalık COVID-19 olarak adlandırıldı. 26 Nisan 2020 itibarıyla, Dünya genelinde 210 Ülke 203 binden den fazla ölümlerle birlikte 2.9 milyondan fazla vaka teşhis edilmiştir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı yoğun çalışmaları neticesinde vakaların izolasyonu ve yakın temasların karantinası ile birlikte epidemiyolojik araştırmalar yoluyla COVID-19'un yayılmasını kontrol altına almaya çalışmaktadır. Bununla birlikte, olası yayılma derecesini belirlemek için yetersiz epidemiyolojik veriler çalışmalar süreci zorlaştırmaktadır. Olası bulaşma noktaları epidemiyolojik araştırmalarla retrospektif olarak tanımlansa bile, epidemiyolojik araştırmaların desteklenmesinde kullanımını göstermede önemli bir rol oynamıştır. Korunma ve hafifletme önlemleri yoğunlaşırken, hastalığın tedavisi konusunda farmakolojik bileşikler geliştirilirken, COVID-19 yayılmaya devam etmektedir. Bu makalede COVID-19 ile ilgili güncel verilerin tanımlayıcı araştırmalar çerçevesinde kişi yer, zaman özellikleri açısından kısa bir incelemesi sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: SARS CoV-2, COVID-19, epidemiyoloji, vaka ölüm hızı, tanımlayıcı epidemiyoloji, stratejik hazırlık

ABSTRACT

On December 31, 2019, the World Health Organization (WHO) was informed about a cluster of unknown causes of pneumonia detected in Wuhan City, Hubei Province, China. On January 12, 2020, a new coronavirus was detected in samples from cases, and the first analysis of virus genetic sequences suggested that this was the cause of the epidemic. This virus was called SARS-CoV-2 and associated disease COVID-19. As of April 26, 2020, more than 2.9 million cases were identified, with more than 203 000 deaths from 210 countries worldwide. As a result of the intensive studies of the Ministry of Health in our country, it is trying to control the spread of COVID-19 through the isolation of cases and quarantine of close contacts, through epidemiological research. However, insufficient epidemiological data to determine the degree of possible spread make studies more difficult (complicate the studies). Although possible points of contamination have been identified retrospectively by epidemiological research, they have played an important role in demonstrating their use in supporting epidemiological research. COVID-19 continues to spread, while pharmacological compounds are being developed in the treatment of the disease, and while prevention and mitigation measures are intensifying. In this article (research), a brief review of current data about COVID-19 in terms of person-place and time characteristics is presented within the framework of descriptive studies.

Keywords: SARS CoV-2, COVID-19, epidemiology, case fatality rate, descriptive epidemiology, strategic preparedness

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²TUSEB, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: H.İ. 0000-0002-5435-706X;
T.İ. 0000-0002-9059-8709;
G.Ö. 0000-0002-2970-1834

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Halim İşsever, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: hissever@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 03.05.2020

Atıf/Citation: İşsever H, İşsever T, Öztan G. Epidemiology of COVID-19. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S1-S13. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0001>



Temel Epidemiyoloji

Eski zamanlardan günümüzde dek toplumu tehdit eden hastalıklar bulaşıcı hastalıklar olduğu ve Epidemiyoloji daha çok bulaşıcı salgın hastalıklar ile ilgilendiği için “salgınlar bilimi” olarak tanımlanmıştır. Epidemiyolojinin sadece bulaşıcı hastalıklar ile ilgili olmaması ve zamanla bulaşıcı olan ve olmayan tüm hastalıklar ve toplumların tüm sağlık problemleri ile uğraşması nedeniyle günümüzde en geçerli tanım Last tarafından yapılmış tanımdır. Belli toplumlarda sağlıkla ilgilendiren olayların saptanması ve dağılımının ve nedenlerinin incelenmesi ve kontrolü için uygulanmasını sağlayan bilim dalıdır.

Epidemiyolojinin amacı sağlık problemlerinin ve sağlıkla ilgili durumların nedenlerini araştırmak ve buna uygun koruyucu yöntemler geliştirmektir. Epidemiyoloji tıpta hem klinik hem de toplum tıp bilimlerinde kullanılmakta olup hastalık ve sağlık problemlerinin dağılımını (*Tanımlayıcı Epidemiyoloji*), nedenlerini (*Analitik Epidemiyoloji*) ve sağlık problemlerinin teşhis, tedavi ve önlenmesi için (*Deneyisel Epidemiyoloji*) uygun yöntemleri belirlemeye yarayan tıbbi araştırma tekniklerini öğreten bilim dalıdır. Bir yöntem bilimdir (1,2). Epidemiyoloji halk sağlığının temel disiplinlerinden biri olup, toplumlara ait veriler belirli ölçütler halinde toplanıp sunulur. Epidemiyolojik yöntemin kullanım alanları incelendiğinde;

1. Sağlık sorunlarının zaman süreci içinde değişimi,
2. Toplumun sağlık sorunlarına tanı konması,
3. Hastalığın klinik tablosunun tam olarak belirlenmesi,
4. Kişilerin belirli sağlık sorunları ile karşılaşma olasılıklarının saptanması,
5. Sendromların belirlenmesi,
6. Hastalık ve sağlık sorunlarının nedenlerinin araştırılması,
7. Sağlık kurumlarının çalışmalarının değerlendirilmesi,

olmak üzere yedi başlık halinde özetlenebilir.

Zaman içerisinde toplumun sağlık düzeyinde değişimler gözlemlenmektedir. Epidemiyolojik araştırmalarda en basit ölçüm toplumda, belli bir sağlık problemi olanların sayısıdır. Tanımlayıcı araştırmada

araştırmacılar sağlık sorununu veya sağlıkla ilgili bir olayın özelliklerini belirlemek, olayı özetlemek için gerekli bilgiyi toplar. Analitik bir araştırmada ise grupları kıyaslayarak soruna yol açan çeşitli faktörlerin etkilerini belirler. Tanımlayıcı epidemiyoloji araştırma gruplarından en temel olanıdır ve araştırmacıların çalışmalarına esas teşkil eder (1,2).

Tanımlayıcı araştırmalar

Olgu sunumu ve olgu serileri, klinik dallarda sık yapılan çalışmalar türleridir. Olgu sunumları, ender karşılaşılan bir hastalık tablosunun ya da bilinen bir hastalığın farklı bir klinik biçiminin tüm ayrıntılarıyla (klinik, laboratuvar) tanımlandığı bir çalışma türüdür. Olgu serisi ise aynı hastalık tanısı alan olguların bir klinikteki tedavi sonuçları, uygulanan tedavi türleri vb sonuçların tanımlandığı çalışmalardır. Bu çalışmalarda kontrol grubu yoktur, burada amaç neden sonuç ilişkisini irdelemek ya da bir tedavini üstün olup olmadığını tartışmak olmadığından buna gerek de yoktur. Bu tür tanımlayıcı çalışmalar analitik çalışmalar için zemin hazırlar. Hipotezler ortaya konmasına yardımcı olur (1,2).

Tanımlayıcı ve analitik epidemiyolojinin farklarının başka bir ifade yolu da tanımlayıcı süreçte

- Kişi -- Hastalanan kim?
Yer -- Nerede hastalanmış?
Zaman -- Ne zaman hastalanmış?

Sorularının yanıtlarının belirlenmesi ve bu soruların yanıtları belirlendikten sonra analitik süreçte bu kişilerin neden ve nasıl hastalandığı sorularının sorulması gereklidir. Bu bilgiler ışığında tüm dünya ülkelerini etkileyen COVID-19 pandemisinin kişi-yer zaman özellikleri çerçevesinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır (1,2).

Bulaşıcı hastalık sorununun genel özellikleri

1. Gelişmekte olan ülkeleri çoğunda bakteri – parazit-virüs kaynaklı hastalıklar mortalite ve morbititenin en önemli nedenidir.
2. Bulaşıcı hastalıkları yapacağı salgınların önlenmesi sürekli, kapsamlı pahalı sürveyans gereklidir.
3. Küreselleşme nedeni ile uluslararası ulaşım, seyahat olanaklarının artması bile bulaşıcı

hastalıkları bir ülkeden diğerine kolaylıkla taşınmaktadır.

4. Bulaşıcı hastalıklar çocukluk çağlarında görülen diğer hastalıklar gibi yaygın ölümlere yol açar ise toplumun yaş yapısı etkilenir.
5. Bulaşıcı hastalıklar çok kolay yayıldıkları için sağlık kurumları için çok büyük yük oluşturur, sağlık kurumlarının yükü artar. Kayıplar ve artışlar karşılanamayacak düzeyde ise sağlık sisteminin çökme tehlikesi yaşanır.
6. Bulaşıcı hastalıklar önemli sakatlıkların en önemli nedenidir.
7. Bulaşıcı hastalıklar endüstride, işte, okul devamsızlığının en önemli nedenidir.
8. Genelde tanı ve tarama yöntemleri yeterli olmadığı zamanlarda bildirimleri yetersiz olur, bu da güvenilir veri olmamasına ve önlemlerin tam alınmasına engel teşkil eder.
9. Bazı bulaşıcı hastalıklar çevre, kişisel sağlık bilgisi ve sağlık okuryazarlığı ile yakından ilişkilidir. Bu süreçler sağlık örgütünün olanakları dışındadır. Bu da sektörler arası işbirliğini zorunlu kılar.
10. Bazı bulaşıcı hastalıklar, özellikler solunum yolu ile çok hızlı bulaşanlar ülkenin ekonomik durumunu olumsuz etkiler. Gıda, turizm ve diğer gelirleri hızla düşer. İşletmelerin karantina önlemleri nedeni ile kapatılması durumunda üretim düşer, işsizlik rakamları yükselir, ciddi ekonomik kayıplar meydana gelir (1,2).

Bulaşıcı hastalıklar alanında gerek tanımlayıcı gerekse analitik incelemelerde kişi-çevre- yer- zaman nitelikleri “enfeksiyon zinciri” ni oluşturan öğeler çerçevesinde ele alınır. Bu zincirin ana öğeleri, hastalık etkeni, bulaş yolu ve enfeksiyon kaynağı (rezervuar) –konakçı’dır. Etkenin yerleşeceği ile host ile ilgili özelliklere bakıldığında;

1. İnfektivite -Etkenin sağlam kişileri infekte edebilme ve üreme, yayılma yeteneği
2. Patojenite-Etkenin konakçı vücudunda üreyerek doku reaksiyonu oluşturabilme özelliği (**Hastalık belirtisi gösterenler /Etken ile enfekte olanların oranıdır**)
3. Virulans- Etkenin meydana getirdiği hastalığın derecesini gösterir. Pratikte ise etkenin

virülansı fatalite hızı ile ölçülür. (**Vakalardan ölen sayısı /Toplam vaka sayısı**)

4. Antijenite –(immünojenite) Etkenin konakta spesifik immün cevap oluşturma yeteneği
5. Tosijenite-Yayılabilirlik. Bazı etkenlerin kendisi değil de, salgıladıkları veya yapılarındaki zehirli maddeler konakta patolojik değişiklikler yapması olarak ifade edilmektedir (2).

Epidemik enfeksiyon eğrisi

Salgın eğrisi, koronavirüs salgınının başlangıcını görselleştirmek için epidemiyolojide kullanılan istatistiksel bir grafikdir. Bir salgın eğrisinde üç bölge vardır; Artan evre, plato ve azalan evrelerdir . Artan aşama: Bu dönem ülke demografisi, yaş dağılımı, ülke sağlık sisteminin bir salgına hazırlıklı olması, bazı önleyici tedbirlerin uygulanması, bir salgına tepki süresi, toplumun yeni uygulama kurallarına tepkisi gibi birçok farklı parametreden etkilenmektedir. Farklı ülkelerin oldukça farklı eğri paternleri ve bu uygulamalar bir ülke için pandemik patern hakkında herhangi bir varsayımda bulunmayı zorlaştırabilir ve yanılma payını arttırabilir. Ancak, bu sürenin COVID-19 için genellikle 4 veya daha fazla sürdüğü görülmektedir. Plato safhası: Bu safhada hastalık insidansı sabittir. Günlük ülke raporlarına göre, 2 veya 3 hafta sürdüğü gösterilmiştir (3).

Bulaşıcı hastalıkların ölçülmesi

R_0 bir enfeksiyon hastalığının ne kadar bulaşıcı olduğunu gösteren matematiksel bir terimdir. R_0 size bulaşıcı bir kişiden hastalık kapacak ortalama insan sayısını söyler. Özellikle daha önce enfeksiyon kapmamış ve aşı olmamış insan nüfusu için geçerlidir. Eğer bir hastalıkta $R_0 = 18$ ise, bu hastalığa sahip bir kişi, kimse aşılanmadığı veya bağışıklık kazanmadığı sürece bunu ortalama 18 kişiye iletir.

R_0 değerine bağlı olarak, bir hastalığın potansiyel yayılması veya azalması için üç olasılık vardır:

R_0 1’den küçükse, mevcut her enfeksiyon bir yeni enfeksiyondan daha az enfeksiyona neden olur. Bu durumda, hastalık azalır ve sonunda ölür.

R_0 1’e eşitse, mevcut her enfeksiyon yeni bir enfeksiyona neden olur. Hastalık hayatta ve stabil kalacak ama salgın olmayacaktır.

R_0 1'den fazla ise, mevcut her enfeksiyon birden fazla yeni enfeksiyona neden olur. Hastalık insanlar arasında yayılacak ve bir salgın olacaktır.

Daha da önemlisi, bir hastalığın R_0 değeri sadece bir popülasyondaki herkes hastalığa karşı tamamen savunmasız olduğunda geçerlidir. Bu şu anlama gelir; kimse aşı olmadı ve kimsede daha önce hastalık yoktu (4).

Günümüzde tıptaki gelişmeler sayesinde bu durum kombinasyonu nadir olsa da, Corona virüsü bu kombinasyonun olabileceğini gösterdi. Geçmişte ölümcül olan birçok hastalık artık kontrol altına alınabilir ve bazen tedavi edilebilir. Örneğin, 1918'de dünya çapında 50 milyon insanın ölümüne yol açan İspanyol gribi salgını yaşandı. Yayınlanan araştırmalara göre, 1918 salgınının R_0 değerinin 1.4 ile 2.8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ama domuz gribi, ya da H1N1 virüsü, 2009 yılında geri geldiğinde, onun R_0 değeri ise bilimsel araştırmalara göre 1.4 ve 1.6 arasındaydı. Çünkü aşılardan ve antiviral ilaçların varlığı 2009 salgını çok daha az ölümcül yaptı (4). Bir hastalığın R_0 'ını hesaplamak için aşağıdaki faktörler dikkate alınır:

Enfeksiyöz dönem (Infectious period)

Bazı hastalıklar diğerlerinden daha uzun süre bulaşıcıdır. Örneğin, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) ye göre, grip yetişkinlerde genellikle sekiz güne kadar bulaşıcıdır, çocuklarda ise iki haftaya kadar bulaşıcı olabilir. Şu ana kadar toplanan veriler Corona'nın enfeksiyöz döneminin 14 güne kadar çıktığını göstermektedir. Bir hastalığın bulaşıcı dönemi ne kadar uzun sürerse, enfekte olmuş bir kişinin hastalığı diğer insanlara yayma olasılığı da o kadar artar. Uzun bir bulaşıcılık dönemi daha yüksek bir R_0 değerine katkıda bulunacaktır (4).

Temas oranı (Contact rate)

Bulaşıcı bir hastalık ile enfekte olan bir kişi enfekte olmayan veya aşı olmayan birçok kişi ile temas ederse, hastalık daha hızlı yayılır. Eğer o kişi evde, hastanede kalırsa ya da bulaşıcıyken karantinaya alınırsa hastalık daha yavaş yayılır. Yüksek temas oranı daha yüksek bir R_0 değerine katkıda bulunacaktır (4).

İletim modu (Mode of transmission)

En hızlı ve kolay yayılan hastalıklar, grip veya kızamık gibi havada yolu ile bulaşan hastalıklardır. Enfekte bir kişi ile fiziksel temas bu tür koşulların iletimi için gerekli değildir. Hiç fiziksel temas olmasa bile grip (veya Corona) olan birinin yanında solunum yolu ile bulaşabilir. Buna karşılık, Ebola veya HIV gibi vücut sıvıları yoluyla bulaşan hastalıkların yayılması o kadar kolay değildir. Çünkü enfekte kan, tükürük, ya da diğer vücut sıvıları ile temas etme gerekliliği vardır. Sonunun yolu ile bulaşan hastalıklar temas yoluyla yayılanlara göre daha yüksek R_0 değerine sahip olma eğilimindedir (4).

Gecirgenlik - R_0

Erken SARS-CoV-2 salgın verilerine uygulanan çeşitli modeller, enfekte bir kişinin hastalığı ortalama 2,6 kişiye yaydığını gösterdi. Bu nedenle, 10 jenerasyon iletimden sonra, her biri yaklaşık 5-6 gün sürecek, tek bir vaka, etki azaltma stratejilerinin yokluğunda sadece iki ay içinde 3.500'den fazla yeni vakaya genişleyecektir. SARS-CoV-2'nin R_0 değerlerinin 2,9 (%95 GA: 2,3-3,7) olduğu tahmin edilmektedir (5). Daha sonraki bir çalışma R_0 'ın 3,6 olduğunu tahmin etmiştir (5). R_0 değerlerinin hastalık kontrolü için önemli etkileri vardır (6). Hastalığın yok olmasını sağlamak için bulaşmanın 1 in altına düşürülmesi gerekir. $R_0 = 2.2$ 'de, R_0 'ı 1'in altına düşürmek için hastalığı iletmeyen fraksiyon %55'tir (6). Daha doğru belirlemek için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Ancak, SARS-CoV-2 iletimini yavaşlatmak için, erken etkili fikir birliği ve çok titiz azaltma önlemlerine ihtiyaç vardır. Gereken önlemler alınmadığı ve kurallara uyulmadığı durumlarda R_0 değeri çok yüksek değerlere ulaşacaktır. (7).

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 salgını

Coğrafi dağılım

Küresel olarak, 2,9 milyondan fazla teyit edilmiş COVID-19 vakası rapor edilmiştir. Güncellenmiş vaka sayıları Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi web sitelerinde ve tüm dünyada onaylanmış vakaları vurgulayan etki-

leşimli bir harita da burada bulunmaktadır (8). Şu anda Çin, Güney Kore, Singapur ve Hong Kong'da pandemi kısmi olarak sporadik vakalarla kontrol edilmiş gözüküyor, ancak vaka sayısı şu anda çoğu Avrupa Birliği (AB) ülkesinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hızla artmaktadır. Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da başlayarak, küresel yaygınlaşma oranı arttı ve toplumda yaygınlaşma birçok ülkede devam etmektedir (9). Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'ın 2019'un sonunda ilk vaka raporlarından bu yana, Çin'de 80.000'den fazla COVID-19 vakası bildirildi ve bunların çoğu Hubei ve çevre illerlendi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) - Çin salgınının Ocak sonu ile Şubat 2020 başı arasında zirve yaptığını tahmin etti (10) ve yeni vakaların oranı Mart başında önemli ölçüde azaldı. Bununla birlikte, Antarktika hariç tüm kıtalarda vakalar bildirilmiş ve dünya çapında sürekli artmaya devam etmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Washington DC ve en az dört bölgede 50 eyalette COVID-19 bildirildi (11). Kümülatif insidans durumu bir dizi faktöre bağlıdır ve değişkenlik göstermektedir. Bu faktörler; nüfus yoğunluğu, demografik özellikler, test ve raporlamanın kapsamı ve azaltma stratejilerinin zamanlaması olabilir. Salgının başlangıcında Wuhan'daki epidemiyolojik araştırmalar, canlı hayvan satan, çoğu hastanın çalıştığı veya ziyaret ettiği ve daha sonra dezenfeksiyon için kapatılan bir deniz ürünleri pazarı ile bir başlangıç ilişkisi olduğunu ortaya koydu (12). Ancak, salgın ilerledikçe, kişiden kişiye yayılma ana bulaş biçimi haline geldi.

Kişiden kişiye bulaşma yolu

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) kişiden kişiye yayılmasının, çoğunlukla influenza yayılımına benzeyen solunum damlacıkları ile oluştuğu düşünüldü. Damlacık iletimi ile, enfeksiyonu olan bir kişi öksürdüğünde, hapşırduğunda veya konuştuğunda solunum salgılarından salınan virüs, mukoza zarlarıyla doğrudan temas ederse başka bir kişiye bulaşabilir; enfeksiyon, bir kişi enfekte olmuş bir yüzeye ve ardından gözlerine, burnuna veya ağızına dokunursa da ortaya çıkabilir. Damlacıklar tipik olarak yaklaşık iki metreden fazla yol almaz ve havada asılı kalmaz. İletim meka-

nizmaları ile ilgili mevcut belirsizlik göz önüne alındığında, bazı durumlarda havadan kaynaklanan önlemler de önerilmektedir. SARS-CoV-2, dışkı, kan ve oküler sekresyonlar dahil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilmiştir, ancak bu bölgelerin iletimdeki rolü belirsizdir (13-18). Özellikle, bazı yayınlarda, viral RNA üst solunum yolu örneklerinden saptanamadıktan sonra bile dışkı örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sının saptandığı tanımlanmıştır (17,18) ve bazı durumlarda canlı virüs dışkıdan kültürlenmiştir (15). Doğrulamak zor olsa da, oral-fekal bulaşma klinik olarak tanımlanmamıştır ve ortak bir WHO-Çin raporuna göre enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör gibi görünmemiştir (19).

Enfeksiyon dönemi

SARS-CoV-2'nin havadan bulaştığı açık bir şekilde belgelenmemiştir ve sadece temas ve damlacık önlemleri ile teşhis edilmemiş enfeksiyonu olan hastalara maruz kalmış sağlık çalışanları ile yapılan çalışmada, hava kaynaklı önlemlerin olmamasına rağmen ikincil enfeksiyonlar tespit edilmemiştir. Cerrahi maske takılması, el ve çevre hijyeni dahil olmak üzere temel enfeksiyon kontrol önlemleri ile hastane bulaşmalarının önlenebileceğini göstermektedir (20,21).

COVID-19 olan bir bireyin bulaşıcı olduğu zaman aralığı ile belirsizlikler sürmektedir. SARS-CoV-2'nin semptomları gelişmesinden önce ve hastalık boyunca bulaşabileceği görülmektedir. Bununla birlikte, bu sorunu bildiren verilerin çoğu, solunum yolu ve diğer örneklerden viral RNA saptamasını değerlendiren çalışmalardan alınmıştır. Üst solunum yolu örneklerinden viral RNA düzeyleri, semptom başladıktan kısa bir süre sonra hastalıkta görülenlere kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir (22-25). Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin asemptomatik bireylerden (veya kuluçka dönemi içindeki bireylerden) bulaş da tarif edilmiştir (26-31). Bunun gerçekleşme derecesi bilinmemektedir. Singapur'daki 157 yerel olarak edinilmiş COVID-19 vakasının analizinde, kuluçka dönemi boyunca bulaşmanın yüzde 6,4; bu gibi durumlarda maruziyetler semptom gelişiminden bir ila üç gün önce meydana geldiği bildirilmiştir (32). Onaylanmış COVID - 19 vakaları için, bildirilen yaygın

şikayetler ateş, öksürük, kas ağrısı veya yorgunluğu içerir. Ancak bu semptomlar COVID - 19'un benzersiz özellikleri değildir, çünkü bu semptomlar grip gibi diğer virüs bulaşmış hastalıkların semptomlarına benzemektedir. Şu anda, virüs nükleik asit gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT - PCR), BT görüntüleme ve bazı hematoloji parametreleri hastalık tanısı için birincil araçlardır. Hasta örneklerinin test edilmesinde birçok laboratuvar test kiti geliştirilmiş ve kullanılmıştır (33).

Hastalığı önlemenin en iyi yolu virüse maruz kalmaktan kaçınmaktır (34). Bir kişinin bulaşıcı olduğu sürenin ne kadar olduğu belirsiz bir konu olmaya devam etmektedir. Hastalığın şiddetine bağlı olabilen geniş bir aralık olduğu görülmektedir (18,24,35-37). Hafif hastalığı olan 21 hastanın bir çalışmada, yüzde 90'ında semptomların başlamasından 10 gün sonra nazofaringeal swablar üzerinde negatif viral RNA testleri tekrarlanmıştır; daha ağır hastalığı olan hastalarda testler daha uzun süre pozitif kalmıştır (35). Buna karşın, hafif ile orta şiddette hastalığı olan 56 hastanın (yoğun bakım gerektirmeyen) başka bir çalışmada, nazo- veya orofaringeal örneklerden ortalama viral RNA dökülmesi süresi en kısa 24 gündü ve en uzun 42 gündü (38). Bununla birlikte, yukarıda belirtildiği gibi, saptanabilir viral RNA her zaman bulaşıcı virüsün izolasyonu ile ilişkili değildir ve enfektivitenin olası olmadığı bir viral RNA seviyesi eşliğinin altında olabilir.

Bulaşma riski

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bir kişiden bulaşma riski, maruziyetin türü ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve olası bireysel faktörlere (örn. Solunum salgılarındaki virüs miktarı) göre değişir. Sekonder enfeksiyonların çoğu hane halkı temasları arasında, kişisel koruyucu ekipman kullanılmadığında sağlık ortamlarında (hastaneler (39) ve uzun süreli bakım tesisleri (40) dahil olmak üzere kapalı ortamlarda (örn. yolcu gemileri) (41) tanımlanmıştır. Bununla birlikte, sosyal veya iş toplantılarından sonra bildirilen olgu kümeleri, ev içi olmayan yakın temas yoluyla bulaşma riskini de vurgulamaktadır.

Çeşitli bölgelerde salgın hastalıkların erken evrelerinde temas izlemesi, ikincil enfeksiyonların çoğu-

nun ev içi temaslar arasında olduğunu ve ikincil atak oranının yüzde 10'a kadar olduğunu göstermiştir (19,42,43). Ortak bir WHO-Çin raporuna göre, çeşitli yerlerdeki ikincil COVID-19 oranı, Çin'de teyit edilen on binlerce yakın temas arasında yüzde 1 ila 5 arasındaydı; bunların çoğu hane halklarında meydana gelmiştir ve hane halkı ikincil saldırı oranı yüzde 3 ila 10'dur (19). Amerika Birleşik Devletleri'nde, teyit edilen 10 hastanın 445 yakın teması arasında semptomatik sekonder atak oranı yüzde 0.45; hanehalkı üyeleri arasında bu oran yüzde 10,5'tir (42). Kore'de yapılan benzer bir çalışmada, tüm temasların yüzde 0,55'inde ve aile üyelerinin yüzde 7,6 sında ikincil enfeksiyonlar ile oranlar benzerdi (43). Yakın, kişisel temasın olabileceği aile, iş veya sosyal toplantıların ardından vaka kümeleri de bildirilmiştir (44,45). SARS-CoV-2 hastaları tarafından yayılan solunum damlacıkları ve fekal dökülme, çevreyi potansiyel bir bulaşma aracı yapmakta, çevre ve el hijyeninin çok detaylı yapılması ihtiyacı oluşturmaktadır (46). Yapılan çalışmalar, hastalığın şiddetine bağlı olarak, COVID-19'lu hastaların yüksek bir viral yüke ve uzun bir virüs atma süresine sahip olduklarını göstermektedir. Bu bulgular, SARS-CoV-2'nin viral yükünün hastalık şiddetini değerlendirmek için yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (47).

Ülkelere göre COVID-19 sayıları ve ölüm hızları tablo 1 de gösterilmektedir.

Tablo 1: Ülkelere göre COVID-19 sayıları ve ölüm hızları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1 değerlendirildiğinde vaka ölüm hızlarının %1 ile %15 arasında değiştiği gözlenmektedir. Ülkelere göre dağılımın son derece farklılık göstermesi, salgının ilk başladığı tarihten itibaren alınacak önlemlere bağlı olduğu açıktır. Bulaşıcı hastalıkları yapacağı salgınların önlenmesinde sürekli, kapsamlı sürveyans çalışmaları çok önemli olmaktadır. Küreselleşme nedeni ile uluslararası ulaşım, seyahat olanaklarının artması bile bulaşıcı hastalıkları bir ülkeden diğerine kolaylıkla taşınmaktadır. Salgının ilk başlangıç yeri çok uzakta olmasına rağmen ülkeden ülkeye taşınması bir uçuş mesafesi ve süresinde olmaktadır. Ülkeler arasında ölüm hızlarının farklılık göstermesi konusunda diğer üzerinde durulması

Tablo 1. Ülkelere göre COVID-19 sayıları ve ölüm hızları

Ülkeler	Toplam vaka	Toplam ölüm	Toplam iyileşen	Aktif vaka	Toplam test sayısı	Vaka ölüm hızı (100)
Dünya	2940059	203803	841751	1894505		6,932
ABD	960896	54265	118162	788469	5279237	5,647
İspanya	223759	22902	95708	105149	93023	10,23
İtalya	195351	26384	6312	105847	1707743	13,50
Fransa	161488	22614	44594	9428	463662	14,00
Almanya	156513	5877	1098	40836	2072669	3,755
İngiltere	148377	20319		127714	640792	13,69
Türkiye	107773	2706	25582	79485	868565	2,511
Iran	90481	571	69657	15114	421313	0,631
Çin	82827	4632	77394	801		5,592
Rusya	80949	747	6767	73435	2877699	0,923
Brezilya	59324	4057	2916	26107	291922	6,839
Belçika	46134	7094	10785	28255	189067	15,37
Kanada	45354	2465	16425	26464	684271	5,435
Hollanda	37845	4475	N/A	3312	19395	11,82
İsviçre	28894	1607	213	5987	2453	5,562
Hindistan	26917	826	5939	20152	625309	3,069
Peru	25331	700	7797	16834	218195	2,763
Portekiz	23864	903	1329	21632	330512	3,784
Ekvator	22719	576	1366	20777	56513	2,535
İsveç	18640	2194	1005	15441	945	11,77
İrlanda	18561	1063	9233	8265	127319	5,727
Suudi Arabistan	17522	139	2357	15026	200	0,793
İsrail	15398	199	6602	8597	302691	1,292
Avusturya	15225	542	12282	2401	227631	3,560
Meksika	13842	1305	7149	5388	655	9,428
Singapur	13624	12	1002	1261	121774	0,088
Japonya	13231	360	1656	11215	147454	2,721
Şili	12858	181	6746	5931	149212	1,408
Pakistan	12723	269	2866	9588	144365	2,114
Polonya	11395	526	2265	8604	278994	4,616
Romanya	11036	608	3054	7374	136518	5,509
Güney Kore	10728	242	8717	1769	598285	2,256
Belarus	10463	72	1695	8696	147525	0,688
Birleşik Arap Emirlikleri	10349	76	1978	8295	1022326	0,734
Katar	10287	10	1012	9265	82289	0,097
Endonezya	8882	743	1107	7032	72099	8,365
Ukrayna	8617	209	840	7568	89373	2,425
Denimarka	8445	418	5669	2358	136738	4,950
Sırbistan	7779	151	1152	6476	59938	1,941
Filipinler	7579	501	862	6216	84789	6,610
Norveç	7499	201	32	7266	155125	2,680
Çekya	7352	219	2471	4662	215116	2,979
Avustralya	6711	83	5539	1089	506449	1,237

Kaynak: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> Erişim 26.04.2020

gereken noktada ülkelerin sağlık sistemleri ve sağlık sistemlerine olan güven konusu olmaktadır. Pandemi dönemlerinde verilen sağlık hizmetin sosyal güven-

ce düşünülmezsizin herkese devlet tarafından ücretsiz verilmesi de en önemli noktalardan birisidir. Sosyal devlet anlayışı da bunu gerektirmektedir. İlk

vakanın görüldüğü tarihten itibaren yapılan çalışmalar ve müdahaleler salgının önüne geçilmesinde en önemli unsurlardan birisidir. Ülkenin sahip olduğu yatak sayısı, üçüncü basamak sağlık hizmeti veren kurum sayısı, doktor, hemşire ve diğer sağlık personeli, alanında uzman olanların sayısı, yoğun bakım yatak sayıları önemli noktalar. En önemlisi de ülkenin sağlık kapasitesini zora sokmayacak düzeyde ilk müdahale çalışmalarıdır. Temel sağlık hizmetleri kapsamında birinci basamak sağlık hizmetleri ilk ve en yakın temasın olduğu alanlardır.

Toplumun nüfus yapısı da önemli bir değişken olarak düşünülmelidir. Her yaşta COVID-19 bildirilmesine rağmen yapılan araştırmalarda ileri yaşta hastalar enfeksiyona daha duyarlı görünmektedir. Son yayınlanan makalelerde en çok etkilenen yaş grubu orta -ileri yaş olduğu bildirilmiştir. Çocuklar ve genç yetişkinler arasında, enfeksiyon oranları çok düşüktü ve %0.8 - %4.0 arasında değiştiği gözlemlendi. İleri yaş ile mortalitenin artması artık iyi bilinen bir gerçektir. Bu yaş grupları arasında COVID-19'un önlenmesindeki başarının, ülkelerdeki mortalite oranını doğrudan belirlediği de iyi bilinmektedir. Erken yayınlanan Çin raporları, yaşlı hastalarda özellikle 80 yaşın üzerindeki hastalarda ölüm oranının 3 kat daha yüksek olabileceğini göstermiştir (48). Bir İtalyan çalışmasında YBÜ mortalitesi %26, iken 65 yaşından sonra %36 idi (49). Başlangıç arasında medyan günlerin gösterilmesi ölüme bağlı semptomların oranı yaşlı hastalarda daha kısaydı, bu da önemli bir noktadır. 7 Nisan 2020 itibarıyla İtalya'da, COVID-19 ile ilgili ölümlerin %83'ü 70 yaş üstü bir yaş grubunda rapor edilmiştir (50). Kore'de yapılan bir çalışmada, toplam mortalite oranı %0.9 olmasına rağmen, 80 yaş ve üzeri hastalarda mortalite oranı %9.3 idi (51).

Vaka ölüm oranı

DSÖ durum raporuna göre 26 Nisan 2020 tarihli genel vaka ölüm oranı 6.9 idi (52). Bununla birlikte, başlangıçta ülkeler arasında mortalite oranlarında önemli bir fark kaydedilmemişken daha sonraki verilerde ülkeler arasında fark açılmaktadır. Bu oranın nüfus yoğunlukları daha yaşlı olan ülkelerde çok daha yüksek olduğu belirtilmiştir. İtalya'da COVID-19'dan ölenlerin ortanca yaşı 78 iken, hastaların ortanca yaşı

62 idi (53). Gelişmiş AB ülkelerinde oranlar İspanya, İtalya, Fransa, İngiltere de vaka ölüm oranları yüzde 10'ların üzerinde iken, Türkiye'de mevcut vaka ölüm oranı %2,5'dir ve bu da akılda tutulması gereken önemli bir konudur. COVID-19 ile ilişkili ölüm, çok faktörlü bir süreçtir ve altta yatan hastalıklar, ülkenin sağlık sistemi yapısı, erken dönem müdahaleler ve sağlık yükünün yanı sıra yaşlar yüksek mortalite ile ilişkili olabilir (54). Dünya genelinde daha önce yaşanan salgınlarda mortalite SARS CoV da %9,5, MERS CoV %34,4 idi.

Ölüm oranı düşük ülkelerden pandemi ile başa çıkma çalışmalarına ilişkin bazı örnekler

Güney Kore

Kore Cumhuriyeti tarafından takip edilen strateji; 20 Ocak'ta ilk COVID-19 vakasını ve 20 Şubat'ta ilk ölümün yaşanması ile bir kilitlenme uygulaması başlatılmış ve aşağıdaki gibi özetlenebilir:

İlk politika, Kore Hastalık Kontrol Merkezi aracılığıyla, enfeksiyonlar nerede, ne zaman ve nasıl keşfedildiği ve araştırıldığı medya dahil tüm paydaşlarla eş zamanlı olarak yeni enfeksiyonlar hakkında güncellenmiş bilgileri paylaşmada tamamen açıklık ve şeffaflık üzerine kurulmuştur.

İkinci politika sınırlama ve hafifletme aşamalarıdır. İlk vaka 30 Aralık 2019'da Çin'de tespit edildikten sonra önlemler başlatıldı. Enfekte olmuş hastaların hemen tanımlanması ve bulaşmayı kesmeleri için izole edilmesi aşamalarıdır. Tüm şüpheli vakaların ve teyit edilen tüm vakaların takip edilmesi planlanmıştır.

Üçüncü politika, MERS salgını deneyiminin bir sonucu olarak geliştirilen triyaj ve tedavi sistemidir. Herhangi bir salgında en büyük zorluk, hastaların hastane personelinin kapasitesini aşan taşmasıdır. Bunun üstesinden gelmek için, kritik ve şiddetli vakaların %19'una bakmak üzere beş izolasyon hastanesinden oluşan bir triyaj sistemi oluştururken, hafif ila orta dereceli vakalar bir kamu hastaneleri ağı tarafından ele alınmaktadır. Yenilenmiş oteller, spor salonları ve yerleşim merkezleri aracılığıyla yatak alanları da oluşturulmuştur.

Dördüncü politika, haftalık 430.000 tanı kapasitesine sahip acil tanılama kitlerinin hızlandırılmış

üretimi ile desteklenen şüpheli vakaların hızlı taranmasını ve hızlı izlenmesini teşvik etmektedir. Lee, ana silahın, geçiş ve geçiş test merkezleriyle birleştirilmiş teşhis kitleri olduğunu söyledi (55).

Singapur

Singapur, 2003 SARS salgını sırasında en kötü etkilenen bölgelerden biriydi ve o zamandan beri Singapur, risk değerlendirmesine ve riske orantılı müdahale önlemlerinin kalibrasyonuna dayanan ulusal bir pandemi hazırlık planı geliştirmek de dahil olmak üzere salgın hazırlığını sürekli olarak geliştirmiştir (56).

Türkiye’de yapılan uygulamalar

Ne kadar iyi hazırlanmış olsa bile, pandemi zor bir süreçtir, hızlı eylemlere ihtiyaç duyar ve tüm ülkeler için her bakımdan zorluklar çıkarır. Ülkemizde yaşanan zorluklar, dünyadaki birçok ülkenin yaşadığı zorluklardan daha fazla değildir. İlk olarak çalışmalar erken dönemde hastalığın komşu ülkelerde izlenmesi ile başlatıldı; bu doğrultuda önlemler erken alınmış ve hastalığın ülkemize girişi ertelenmiştir. Uçuş kısıtlamalarının ve sınır kapılarında alınan önlemlerin uluslararası ilişkileri etkilememesini sağlamak için tedbirler alındı. Hemen hemen tüm illerimiz için yeterli hastane yatağı ve yoğun bakım ünitesi kapasitesine sahip olmak bir avantaj olarak değerlendirilebilir. Ayrıca ülkemizde eldiven, tıbbi ve solunum maskesi, önlük, gözlük / yüz koruyucu gibi kişisel koruyucu donanımlar üretilmektedir ve kişilere ücretsiz ulaşımı sağlanmıştır. Böylece kişisel koruyucu ekipman (KKD)'lara ulaşımında kısıtlılık meydana gelmedi ve bunun yanı sıra birkaç ülkeye yardım sağlandı.

Pandemi ile ilgili olarak, dünyadaki ve ülkemizdeki gelişmeler sürekli izlendi ve uygulamalarla ilgili güncellemeler hızla hayata geçirildi ve duyuruldu. Ülkemizdeki Pandemi durumu için en uygun önlemlere göre hazırlık yapıldı. İlk olarak, hastalığın ülkeye geç girmesini sağlamak için önlemler alındı. Ülkemizde hastalığın ilk tanı konduğu 11 Mart 2020 tarihinden sonra, hastalığın yayılmasını önlemek ve tedavi etmek için eylemler gerçekleştirildi. Salgın plana uygun olarak, çok sektörlü bir yaklaşımla eylemler gerçekleştirilmiş ve toplumu bir bütün olarak kapsayan önleyici tedbirler alınmıştır.

Sağlık Bakanı Başkanlığında hemen Enfeksiyon, Göğüs hastalıkları, Halk Sağlığı uzmanlarından oluşan Koronavirüs Bilim Kurulu, daha sonra il pandemi kurulları oluşturuldu. Sektörler arası işbirliği süreçlerine hızlıca geçildi. Az sayıda semptomu olan çocuklar topluma yayılmasında katkıda bulunabileceğinden (ilk vakadan 1 gün sonra) orta öğretim kurumları ve üniversiteler uzaktan eğitime dönüştürüldü. Halkın toplanmasını yasaklandı ve futbol maçları, tiyatro, sinema, dini toplantılar (ilk vakadan 1 ila 5 gün sonra) gibi tüm kamu etkinlikleri iptal edildi. Sağlık çalışanlarının korunmasını gözden geçirerek sağlık sisteminin hazırlanmasını sağlamak (prosedürler ve KKD kullanımı) için programlar yapıldı ve duyuruldu.

Mevcut yoğun bakım kapasitesi gözden geçirildi ve YBÜ yedeklemesi gerektiren elektif cerrahi işlemler bir süre iptal edildi. Sağlık bakanlığı tarafından Üniversite hastaneleri ve eğitim araştırma hastaneleri pandemi hastanesi olarak tanımlandı. Üniversite hastanelerinin ayrı bölümleri pandemi servisleri olarak hizmet vermeye başladı. Pandemi hastanelerinde ilk başvuru merkezleri oluşturuldu, triyaj uygulamasına geçildi. Sağlık hizmeti veren kurumların yükünün hafifletilmesi için İstanbul’da Okmeydanı ve Başakşehir şehir hastanelerinin bitirme süreçleri hızlandı ve hizmete açıldı. İlave olarak Cumhurbaşkanlığı tarafından Avrupa ve Anadolu yakasında 1000 er yataklı pandemi hastanelerinin yapımı ve 45 gün içinde bitirilmesi için çalışmalara başlandı.

Sağlık Bakanlığı tarafından yatış olan hastalarda tedavi protokolleri, yatış gerektirmeyen vakaları izole etmek ve tüm temasları karantinaya almak konusunda hızlı karar süreci ve algoritmalar yayınlandı. Tedavi için algoritmalar güncellendi, halen güncellenme devam etmektedir. Tedavi için gerekli ilaçlar kişilere ücretsiz sağlandı. Sonuçların hızlı bir şekilde kullanılabilir olması ile büyük bir test kapasitesi sağlamaya devam edildi. Güney Kore’de salgının zirvesinde günde 10.000 test yapılmışken, Türkiye’de günde 35.000’in üzerinde test kapasitesine birkaç hafta sonra ulaşıldı. Pandemi hizmeti veren her sağlık kuruluşuna yeterli ve zamanında KKD tedarikinin sağlanmasına devam edildi. Sağlıklı bir çalışma ortamı ve makul sağlık hizmeti sağlayıcıları için çalışma

saatleri; İl pandemi kurulları çalışmaları kapsamında kamuda çalışma saatleri ve bürolarda minimal kişi sayısı ile çalışma düzenlendi. Bürolarda sosyal mesafeye dikkat edilmesi ve hijyen konusunda gerekli önlemlerin alınması konusunda genelgeler yayınlandı (3, 57,58). Şu anda kendi salgın hastalıklarını kontrol etmeyi başarmış olan Kore, Singapur ve Çin gibi ülkelerden tavsiye ve öğrenme üzerine işbirlikleri devam etti. Kendilerinde salgının daha sonra başlayan ülkelere işbirliği ve model tavsiyeleri ve tıbbi malzeme desteği yapıldı.

Bulaşma riski ve yaş arasındaki ilişki çerçevesinde 20 yaş altı ve 65 yaş üstü gruba sokağa çıkma uygulaması başlatıldı. Büyükşehir belediyesi olan 30 il ve Zonguldak'ta sokağa çıkma yasağı uygulamaları kısmen hayata geçirildi ve “*evde kal sağlıklı kal- hayat eve sığar*” çağrılarını kamu spotu olarak yaygınlaştırıldı. Daha etkin başa çıkma için hafta sonlarını da içine alan günlerde kısmi sokağa çıkma uygulamaları hayata geçirildi. Tüm vatandaşların sürece ayak uydurması ve mağduriyet yaşamaması için gerekli kurumlar arasında işbirliği sağlandı. 23 Nisan tarihine gelindiğinde iyileşen hasta sayısı, yeni tanı almış kişi sayısını geçti ve bu da pandeminin önünün alınması konusunda başarı kazanılması olarak değerlendirilebilir. Yine de önlemlere harfiyen uyulması konusunda bir esnekliğin olmaması çok önemlidir (57,58).

SONUÇ

Her gün mevcut pandemi etkeni hakkında yeni bilgiler öğreniyoruz. COVID-19 salgını henüz bitmediği, fakat kontrol alınma sürecinde olumlu gelişmeler konusu sevindiricidir. Bu süreç hiç pozitif vakanın olmadığı güne kadar birkaç ay daha sürecektir. Önlemlere harfiyen uyulması ve gevşeme yaşanmaması çok önemlidir. Önümüzdeki dönemde hangi tür salgının ülkeleri tehdit edeceği kestirilemediğinden, hastalık ve risk faktörleri ile tedavi yöntemlerini izlemek, gerekli önlemleri almak için güncellemeler yakından takip edilmelidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- H.İ.; Veri Toplama-T.İ.; Veri Analizi/Yorumlama-T.İ.; Yazı Taslağı-G.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-G.Ö.; Son Onay ve Sorumluluk- H.İ., T.İ, G.Ö.; Malzeme ve Teknik Destek-T.İ.; Süpervizyon- H.İ.

Author Contributions: Conception/Design of Study- H.İ.; Data Acquisition- T.İ.; Data Analysis/ Interpretation-T.İ.; Drafting Manuscript- G.Ö.; Critical Revision of Manuscript- G.Ö.; Final Approval and Accountability- H.İ., T.İ, G.Ö.; Technical or Material Support- T.İ.; Supervision- H.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Bilgel N.: *Bölüm 1: Epidemiyoloji Nedir? Bölüm 3: Çalışma Tipleri.* (Basic Epidemiology .Eds:R. Beaglehole, R. Bonita, T. Kjellström. WHO -1993). Temel Epidemiyoloji Bursa. Nobel & Güneş Tıp Kitapevi.1997.p.1-5,37-45
2. Tezcan S: *Bölüm 2: Epidemiyolojinin Tarihsel Gelişim- 11-Bulaşıcı Hastalıklar Epidemiyolojisi.* Temel Epidemiyoloji. Ankara. Hipokrat Kitabevi. 2017.p:23-25,179-198.
3. Bulut C , Kato Y. Epidemiology of COVID-19 Turk J Med Sci 2020;50:563-70.
4. Ramirez VB : What is R₀? Gauging Contagious infections. <https://www.healthline.com/health/r-nought-reproduction-number>: Erişim 20.04.2020
5. Sanche S , Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner NW et al. The novel coronavirus, 2019-nCoV, is highly contagious and more infectious than initially estimated. MedRxiv 2020. [https:// doi.org/10.1101/2020.02.07.20021154](https://doi.org/10.1101/2020.02.07.20021154).

6. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S et al. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300(5627):1966-70. doi: 10.1126/ science.1086616
7. World Health Organization (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 (online). Website <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>.
8. World Health Organization (2020). WHO characterizes COVID-19 as a pandemic (online) Website <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
9. Petersen E, Gökengin D. SARS-CoV-2 epidemiology and control, different scenarios for Turkey. *Turk J Med Sci* 2020;50:509-14
10. World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020 <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>. Erişim 26.2.2020.
11. CDC COVID-19 Response Team. Geographic Differences in COVID-19 Cases, Deaths, and Incidence .United States, February 12–April 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020.
12. World Health Organization. Novel coronavirus situation report -2. January 22, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf>. Erişim 23.01.2020.
13. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564.
14. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:469.
15. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020. *JAMA*. 2020 Mar 11. doi: 10.1001/ jama.2020.3786. [Epub ahead of print]
16. Colavita F, Lapa D, Carletti 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.
17. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020.
18. 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.
19. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019). February 16-24, 2020. <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Erişim 04.03 2020.
20. Kenneth McIntosh, K : Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease>. Erişim 20.04.2020
21. Wong SC, Kwong RT, Wu TC, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2020; pii: S0195-6701(20)30174-2. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.036.
22. 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.
23. 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.
24. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020.
25. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020.

26. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970.
27. Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science*. February 3, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong> (Erişim 04.02.2020).
28. Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis* 2020.
29. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020. *JAMA*. 2020 Feb 21. doi: 10.1001/jama.2020.2565. [Epub ahead of print]
30. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020.
31. Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 23. pii: ciaa316. doi: 10.1093/cid/ciaa316. [Epub ahead of print]
32. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020.
33. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25727. [Epub ahead of print]
34. US Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions>. Erişim 16.04.2020
35. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;Mar 19 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2 [Epub ahead of print].
36. Zhou F, Yu T, Du R, 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.
37. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9. pii: ciaa351. doi: 10.1093/cid/ciaa351. [Epub ahead of print].
38. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 19. pii: ciaa460. doi: 10.1093/cid/ciaa460. [Epub ahead of print]
39. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print]
40. McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility - King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:339.
41. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, et al. Initial Investigation of Transmission of COVID-19 Among Crew Members During Quarantine of a Cruise Ship - Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:312.
42. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:245.

43. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: Summary of 2,370 Contact Investigations of the First 30 Cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020 Apr;11(2):81-84. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.04.
44. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, et al. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings . Chicago, Illinois, February–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 17;69(15):446-450. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e1.
45. Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet* 2020;395:1039.
46. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA.* 2020 Mar 4. doi: 10.1001/jama.2020.3227. [Epub ahead of print]
47. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; pii: S1473-3099(20)30232-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2
48. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID- outbreak in China: summary of a report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
49. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; April 6, (Epub ahead of print). doi:10.1001/jama.2020.5394
50. Istituto Superiore di Sanità (2020). Integrated surveillance of COVID-19 in Italy (online). Website https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Infografica_6aprile%20ENG.pdf . Erişim 07.04.2020).
51. Kang YJ. Mortality rate of infection with COVID-19 in Korea from the perspective of underlying disease *Disaster Medicine and Public Health Preparedness* 2020;3:31:1-3. doi: 10.1017/dmp.2020.60. [Epub ahead of print]
52. World Health Organization (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report–84 (online). Website <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Erişim 26.04.2020).
53. Istituto Superiore di Sanità (2020). Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on April 2nd, 2020 (online). Website https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_2_april_2020.pdf. Erişim 07.04.2020.
54. Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *The Lancet Global Health* 2020;8 (4): e480. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30068-1
55. Korea Center for Disease Control and Prevention (2020). The updates of the COVID-19 in the Republic of Korea (online). Website. <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?> Erişim 28.03.2020.
56. Lee VJ, Chiew CJ, Khong WX. Interrupting transmission of COVID-19: lessons from containment efforts in Singapore. *Journal of Travel Medicine* 2020; pii: taaa039. doi: 10.1093/jtm/taaa039 (Epub ahead of print).
57. Demirebilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Meşe EA :COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey . *Turk J Med Sci* .2020;50:489-494
58. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/alinan-karalar.html>. Erişim 25 .04 2020.



Coronavirus: Genel Özellikler ve Güncel Yaklaşım

Coronavirus: General Features and Current Approach

Sevim Meşe¹ , Ali Ağaçfıdan² 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: S.M. 0000-0001-5944-0180;
A.A. 0000-0002-5470-296X

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Ali Ağaçfıdan, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: agacfidan@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 20.04.2020

Kabul/Accepted: 06.05.2020

Atıf/Citation: Meşe S, Ağacfidan A. Coronavirus: General Features and Current Approach. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S14-S23.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0002>

ÖZ

İlk defa Aralık 2019'da Çin'in Wuhan Şehrinde ortaya çıkan pnömoni vakalarından izole edilen ve Coronaviridae ailesinden olduğu belirlenen virus "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2" olarak adlandırılmıştır. Diğer coronaviruslar gibi zoonotik kaynaklı olan SARS-CoV-2'nin genetik analizleri, yarası coronavirus popülasyonları ile aynı kökene sahip olduğunu göstermektedir. İnsanlar ve yarasalar arasında genellikle sınırlı bir temas olduğundan, virüsün insanlara bulaşmasının, insanlar ile temas olasılığı daha fazla olan başka bir hayvan türü yoluyla gerçekleşmesi daha olasıdır. Bu ara konak, evcil bir hayvan, vahşi bir hayvan veya evcilleştirilmiş bir vahşi hayvan olabilir, ancak henüz tanımlanmamıştır. Bu makalede coronavirusların yapısal ve epidemiyolojik özellikleri incelenerek tüm dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2'ye dair güncel gelişmeler değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Coronavirus, SARS-CoV-2, epidemiyoloji ve yapısal özellikler

ABSTRACT

The virus, which was isolated from the pneumonia cases in Wuhan City in Hubei Province of China for the first time in December 2019 and determined to be from the Coronaviridae family, was called severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Genetic analysis of SARS-CoV-2, originating from zoonotic like other coronaviruses, indicates that it has the same origin as bat coronavirus populations. Since there is usually limited contact between humans and bats, the transmission of the virus to humans is more likely to occur through another animal species that is more likely to be contacted. This intermediate host can be a pet, a wild animal or a domesticated wild animal, but has not yet been identified.

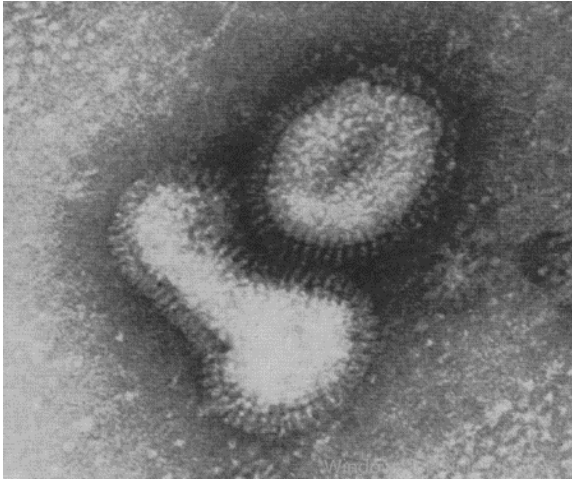
In this article, structural and epidemiological features of coronaviruses are examined and current developments about SARS-CoV-2, which take over the world, are evaluated.

Keywords: Coronavirus, SARS-CoV-2, epidemiology and morphological features



Tarihçe

Human coronavirus'ların tarihçesi ilk olarak 1960 yıllarının başlarında Tyrell ve Boyne tarafından üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilen ve B184 olarak adlandırılan virus ile başlamıştır. Aynı dönemlerde Hamre ve Procknow soğuk algınlığı olan Tıp Fakültesi öğrencilerinin örneklerinden izole ettikleri yeni bir virüsü, hemaglutinasyon testi ile tanımlamışlardır. Hamre'nin tanımladığı virus ve B184 virüsü 229E olarak adlandırılmıştır. Tyrell'in öncülük ettiği virologların devam eden çalışmaları ile 1960 yıllarının sonlarına doğru bu yeni virus grubunun bilinen myxo/paramyxoviruslar ile ilişkili olmadığı ve elektron mikroskopik (EM) görüntülerinin tavuklarda bronşiolit yapan virüsler ile benzerlik gösterdiği bulunmuştur. EM görüntüleri (Şekil 1) ile yüzeyinde "TAÇ BENZERİ" çıkıntılar taşıdığı belir-

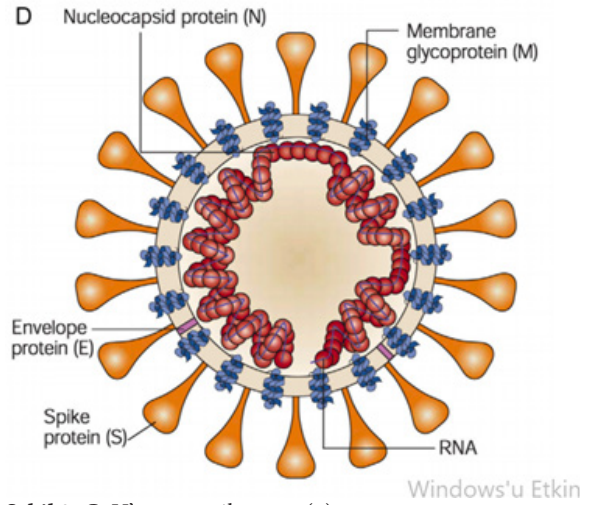


Şekil 1. CoV'un EM görüntüsü (2)

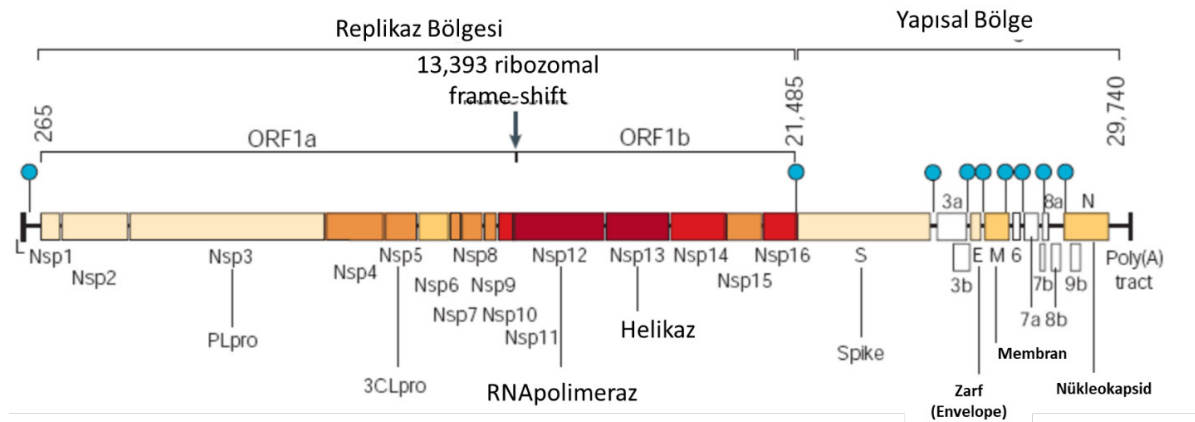
lenen bu virus grubuna, latince taç anlamına gelen "CORONA" kelimesinden esinlenerek "CORONA-VIRUS; CoV" adı verilmiştir (1, 2, 3, 4).

Genel Yapı ve Moleküler Biyolojik Özellikleri

Pleomorfik veya küresel morfolojik özellik gösteren coronavirusların büyüklüğü 80-220 nm arasında değişmektedir. Üzerinde peplomer çıkıntıları olan lipid yapıda geniş bir zarfa sahiptir (Şekil 2). Yaklaşık 27-32 kb uzunluğunda olan genomu, helikal simetrik bir nükleokapsid çevrelemektedir. Tek sarmal, pozitif anlamlı RNA genomunun 5' ucu başlıklı (cap) ve 3' ucu poliadeniledir. Genomun 5'ucu translasyona uğramamış bölge (UTR) içerir ve yaklaşık 20 kb'lık ORF1a ve 1b bölgesi replikaz ve yapısal olmayan proteinleri (Nsp) kodlar. Yapısal ve yardımcı proteinleri ise 3' ucuna yakın 10 kb'lık genom



Şekil 2. CoV'un şematik yapısı (5)

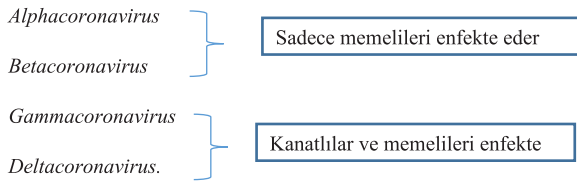


Şekil 3. CoV genom yapısı (Kaynak 6' dan uyarlanmıştır)

bölgesi ile kodlanır. CoV genomunun organizasyonu, içine serpiştirilmiş aksesuar genleri olan 5'--UTR-Replikaz-S (Spike) –E (Zarf) -M (Membran) -N (Nükleokapsid) -3' UTR-poli (A) kuyruğu genomun 3' ucundaki yapısal genlerden oluşur (Şekil 3). Aksesuar proteinler replikasyon için tamamen gerekli değildir; ancak bazılarının viral patogeneze önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (5, 6, 7).

Sınıflandırma

Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (ICTV)'ne göre Nidovirales takımında olan Coronaviridae familyası, Coronavirinea ve Torivirinea olmak üzere iki subfamilya içermektedir. Torivirinea subfamilyasına ait viruslar at, kedi, domuz ve keçilerde enterik enfeksiyonlara neden olmasına rağmen insanlarda henüz enfeksiyona yol açtıklarına dair bilgi yoktur. Coronavirinae subfamilyasının üyeleri dört cins olarak sınıflandırmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. CoV alt tipleri

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Whuan kentinde, Kasım 2019'da ortaya çıkan ve daha sonra ICTV tarafından "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2" olarak adlandırılan yeni coronavirus ile birlikte insanlarda enfeksiyona neden olan coronavirus tür sayısı yedi olmuştur. Bu viruslardan HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 kış aylarında dolaşıma girerek yetişkinlerde ve çocuklarda hafif-orta derecede solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. SARS-CoV ve "Middle East respiratory syndrome; MERS"- CoV'dan sonra SARS-CoV-2 şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonları ile salgın yapan üçüncü coronavirus olmuştur (8) (Şekil 5).

1. Human coronavirus 229E (HCoV-229E) → Alphacoronavirus
2. Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43) → Betacoronavirus
3. SARS-CoV → Betacoronavirus
4. Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63) → Alphacoronavirus
5. Human coronavirus HKU1 → Betacoronavirus
6. MERS-CoV → Betacoronavirus
7. SARS-CoV2 → Betacoronavirus

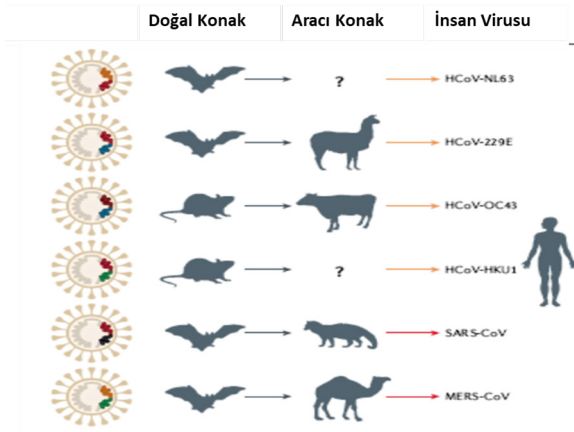
Şekil 5. İnsanlarda enfeksiyon yapan coronavirus türleri

SARS-CoV: Kasım 2002'de ilk defa Çin'in Guangdong eyaletinde ortaya çıkan SARS-CoV salgını, Mart 2003 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel bir tehdit olarak kabul edilmiştir. Bu salgın, 26 ülkede 8098 doğrulanmış vaka ve 774 ölüm (%9,6) ile Temmuz 2003 tarihine kadar devam etmiştir. Ülkemiz SARS-CoV salgınından etkilenmemiştir. Himalaya maskeli palmiye misk kedisi, Çin yaban gelinciği porsuğu ve rakun köpeği gibi bazı vahşi hayvanların SARS-CoV için rezervuar kaynak olabileceklerine dair kanıtlar bulunmuştur. Hong Kong'daki Amoy Gardens apartmanında yaşayan evcil kedilerin de SARS-CoV ile enfekte olduğu ileri sürülmüştür (9) (Şekil 6).

MERS-CoV: DSÖ verilerine göre Eylül 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıktıktan sonra, günümüze kadar 27 ülkeden laboratuvar testi ile doğrulanmış 2494 vaka ve 858 ölüm (%35) bildirilmiştir. Ülkemizde 17 Ekim 2014 tarihinde doğrulanmış tek bir vakanın Suudi Arabistan'a ziyaret sonrasında geliştiği bildirilmiştir. MERS-CoV'un insandan insana bulaşımı sınırlıdır ve Arap yarımadası dışındaki vakaların tümü ya bu bölgedeki ülkelerde bulunmuş ya da bu ülkelerden gelen MERS-CoV enfekte hastalar ile yakın teması olan kişilerdir. Klinik bulguları SARS'a benzer şekilde öksürük, ateş, ağır solunum yetmezliği ve gastrointestinal semptomlarının yanı sıra böbrek yetmezliği, perikardit ve yaygın damar içi pıhtılaşma bulguları da bildirilmiştir. Tek hörgüçlü develerin MERS-CoV'un doğadaki rezervuarı olabileceğine dair kanıtlar bulunmakla birlikte enfeksiyonun develerden insanlara nasıl bulaştığı tam olarak bilinmemektedir (10,11).

Yeni Coronavirus Hastalığı (Coronavirus Disease-2019; COVID-19)

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da 31 Aralık 2019 tarihinde etiyojisi bilinmeyen bir pnömoni vaka kümesi bildirilmiştir. Pnömoni vaka kümesindeki



Şekil 6. İnsan coronaviruslarının köken aldıkları hayvanlar (Kaynak 2'den uyarlanmıştır)

hastaların deniz ürünleri toptancı pazarında çalıştığı ya da bu pazarda buldukları belirlenmiştir. Çin Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi 9 Ocak 2020'de salgına neden olan virusun yeni bir coronavirus (2019-nCoV) olduğunu ve *Betacoronavirus* cinsi içerisinde sınıflandırıldığını açıklamıştır. Daha sonra 13-14 Ocak 2020'de Tayland ve Japonya'dan bildirilen iki vakanın Wuhan Bölgesine ziyaret öyküsü belirlenirken, Vietnam ve Almanya'da saptanan iki vakanın ise sadece bölgeye ziyaret eden kişilerle temas öyküsüne sahip olması ile virusun insandan insan bulaşma özelliği doğrulanmıştır (12, 13). Damlacık yolu ile bulaşan yeni coronavirusun insanlar arasında yayılımı değişkenlik göstermektedir. Yayılma sayısı olarak bilinen R0 değerinin yeni coronavirus için 1,4-3,8 arasında olduğuna dair yapılan bildirimler, MERS-CoV ve SARS-CoV için tahmin edilen R0 değerlerinden oldukça yüksektir (14, 15). Hızla yayılım gösteren yeni coronavirus için 20 Ocak 2020 tarihinde DSÖ örgütü tarafından acil durum ilan edildikten sonra ilk defa 2 Şubat 2020 tarihinde Çin dışı bir ülkede (Filipin'de) ölüm bildirildi (16).

Kronolojik sıralamaya göre 8 Şubat'ta Çin Ulusal Sağlık Komisyonu, hastalığı geçici olarak "yeni koronavirus pnömonisi" olarak adlandırmaya karar verirken, 11 Şubat 2020 tarihinde DSÖ tarafından hastalığın resmi adı, "Coronavirus Disease-2019; COVID-19" olarak açıklanmıştır. Bu adlandırmayı "yeni insan enfeksiyon hastalıklarının isimlendirilmesinde en iyi uygulamalar" kılavuzuna göre yapan DSÖ yetkilileri, gelecek yıllarda ortaya çıkabilecek

yeni coronavirus hastalıklarının adlandırılması için de bir bir format oluşumunu sağlamışlardır (17). DSÖ'nün COVID-19 açıklamasından kısa bir süre sonra, hastalığa neden olan virus ICTV tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılırken, virusun 2003 yılında tanımlanan SARS-CoV'a benzerliği dikkate alınmıştır (8).

İnsanlardan bugüne kadar izole edilen tüm SARS-CoV-2 genetik olarak yarasal popülasyonlarından, özellikle *Rhinolophus* cinsi yarasalardan izole edilen coronaviruslarla yakından ilişkilidir. *Rhinolophus* cinsindeki yarasalar Asya, Afrika, Orta Doğu ve Avrupa'da bulunur. İnsanlar ve yarasalar arasında genellikle çok sınırlı bir temas olduğundan, SARS-CoV-2'nin insanlara bulaşmasının bir ara konaktan, yani insanlar ile daha çok temas etme olasılığı olan başka bir hayvan türünden gerçekleşmesi daha olasıdır. Bu ara konakçı hayvan henüz tanımlanmamış olmakla birlikte evcil bir hayvan, vahşi bir hayvan veya evcilleştirilmiş bir vahşi hayvan olabilir Ancak SARS-CoV-2'nin çiftlik veya evcil hayvanlarda bulunan diğer bilinen coronaviruslar ile genetik olarak bir ilişkisi yoktur. Virus genom sekanslarının analizi SARS-CoV-2'nin insan hücresi reseptörlerine çok iyi adapte olduğunu gösterir, bu da insan hücrelerini istila etmesini ve insanları kolayca enfekte etmesini sağlar. İnsan vakalarından izole edilen SARS-CoV-2'nin yayınlanmış tüm genetik sekansları arasındaki yakın benzerlik, virüsün ilk kez Wuhan'dan bildirildiği süre zarfında insan popülasyonunda tek bir noktadan kaynaklandığını gösterir. Yayınlanan genetik dizilerin analizleri ayrıca bir hayvan kaynağından insanlara yayılmanın 2019'un son çeyreğinde gerçekleştiğini göstermektedir (18).

SARS-CoV-2 için damlacık yolu ve direkt temas belirlenen ana bulaş yollarıdır. Enfekte pnömonili hastalar başlıca enfeksiyon kaynağı olmakla birlikte bulaş sürecinde kritik rol oynayabilecek asemptomatik olgulara da önem vermek gerekir. Son zamanlarda, Wuhan, Shenzhen ve hatta Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kesin tanı almış hastaların dışkınsında yeni koronavirus tespit edilmesi, virüsün sindirim sisteminde var olduğunu ve dışkı-oral bulaşma olasılığını düşündürdüğünü göstermektedir. Ancak

gastrointestinal sistem ile bulaşın gerçekleştiğini ispatlayan bir kanıt yoktur. Dışkıdaki virüslerin, aerosol oluşumu ile yeniden bulaşabileceğine dair hipotezler için daha fazla araştırma yapılması gerektiği yönünde görüşler ileri sürülmüştür. Ayrıca DSÖ, virusun aerosol ile bulaşma olasılığını değerlendirmek için daha fazla kanıtın gerekli olduğuna inanmaktadır (19). Anfinrud ve arkadaşları lazer deneylerinde konuşma ve nefes alma sırasında daha küçük ve oldukça fazla sayıda aerosol partikül parçacıklarının saçıldığını göstermişlerdir (20).

Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control; ECDC) tarafından 31 Aralık 2019-05 Mayıs 2020 tarihleri arasında etkilenen ülkelerdeki uygulanan vaka tanımları ve test stratejileri uyarınca 250.977 ölüm dahil olmak üzere toplam 3.544.222 COVID-19 vakası olduğu bildirilmiştir (21). Vaka ve ölümlerin bölgelere göre dağılımı (Şekil 7).

Afrika: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; Güney Afrika (7.220), Mısır (6.813), Morokko (5.043), Cezayir (4.648) ve Nijeria (2.802) ile birlikte toplam 47.124 vaka bildirilmiştir. Bunlardan sırası ile en çok ölüm bildiren beş ülke; Cezayir (465), Morocco (179), Güney Afrika (138) ve Nijeria (93) ile birlikte toplam 1.845 ölüm bildirilmiştir.

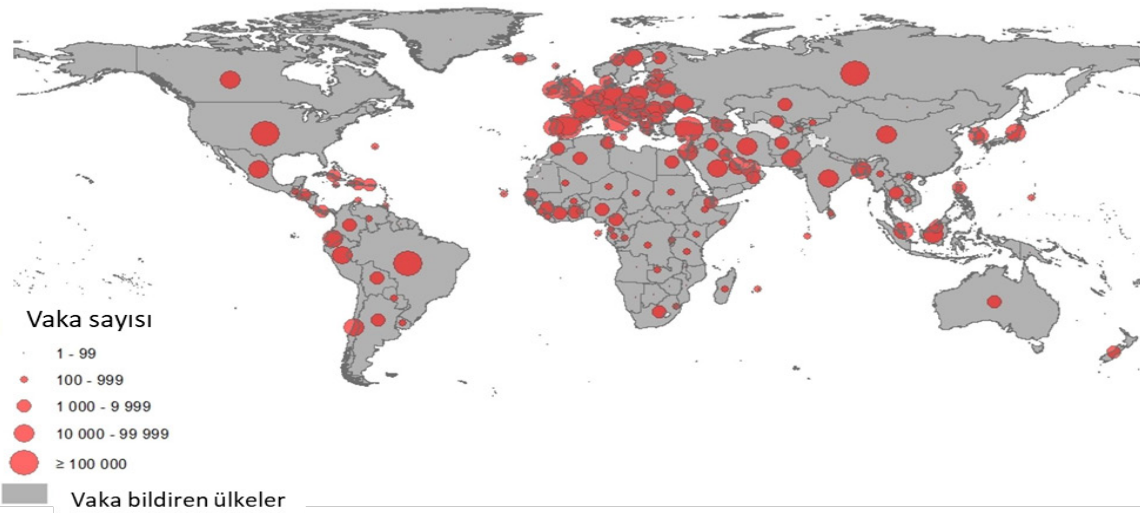
Asya: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; Türkiye (127.659), İran (98.647), Çin (83.966) Hindistan

(46.433) ve Sudi Arabistan (28.656) ile birlikte toplam 567.862 vaka bildirilmiştir. Bunlardan en çok ölüm bildiren beş ülke; İran (6.277), Çin (4637), Türkiye (3.461), Hindistan (1.568) ve Endonezya (864) ile birlikte toplam ölüm sayısı 19.991 olarak bildirilmiştir.

Avrupa: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; İspanya (218.011), İtalya (211.938), İngiltere (190.584), Almanya (163.860) ve Rusya (145.268) ile birlikte toplam 1.406.385 vaka bildirilmiştir. Bunlardan en çok ölüm bildiren beş ülke; İtalya (29.079), İngiltere (28.734), İspanya (25.428), Fransa (25.201) ve Belçika (7.924) ile toplam ölüm sayısı **141.780** olarak bildirilmiştir.

Amerika: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; Amerika Birleşik Devletleri (1.180.634), Brezilya (107.780), Kanada (60.772), Peru (47.372) ve Ekvator (31.881) ile birlikte toplam 1.513.928 vaka bildirilmiştir. Bunlardan en çok ölüm bildiren beş ülke; Birleşik Devletleri (68.934), Brezilya (7.321), Kanada (3.854), Meksika (2.271) ve Ekvator (1.569) ile birlikte toplam ölüm sayısı 87.232 olarak bildirilmiştir.

Okyanusya: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; Avustralya (6.825), Yeni Zelanda (1.137), Guam (149), Fransız Polinezyası (58) ve Fiji (18) olmak üzere toplam 8.227 vaka bildirilmiştir. Bunlardan en çok ölüm bildiren beş ülke; Avustralya (95), Yeni Zelanda (20), Guam (5), Kuzey Mariana Adaları (2) ve Fiji (0) ile toplam ölüm sayısı 122 olarak bildirilmiştir.



Şekil 7. COVID-19 vakalarının dünya çapında, 19 Nisan 2020 itibarıyla coğrafik dağılımı (21)

Diğer: Japonya'daki uluslararası bölgeden 696 vaka ve 7 ölüm bildirilmiştir.

Klinik Bulgular: COVID-19'un inkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 5,1 gün içerisinde semptomlar ortaya çıkmakta ve bu dönemde bulaştırıcılık devam etmektedir. Ev içi bulaşlarında virusa maruz kaldıktan 3-7 gün sonra ateş ve solunum sıkıntısı semptomları ortaya çıkar. Ateş, kuru öksürük ve yorgunluk daha sık bildirilirken, burun tıkanıklığı, rinore, boğaz ağrısı ve kas ağrısı nispeten nadirdir. Bazen çarpıntı, ishal veya baş ağrısı gibi solunum dışı semptomlar, solunum semptomlarından önce görülebilir. Bazı hastalarda başlangıçta ateş olmayabilir. Klinik seyir asemptomatik enfeksiyonlardan ağır pnömoni, böbrek yetmezliği veya çoklu organ yetmezliği ile ölüme kadar varabilen geniş bir spektrum arasında değişmektedir (22).

Çin Ulusal Raporlama Sistemine dayanan verilere göre, doğrulanmış vakaların median yaşı 51 (2 gün-100 yaş) olup, bunların %77.8'inde yaş aralığı 30-69 yaş ve %51.1 erkek olarak bildirilmiştir. Doğrulanmış vakaların %80'i pnömonisiz veya hafif ila orta derecede pnömoni; yaklaşık %15'i şiddetli pnömoni geçirdiği, yaklaşık %6'sının ise solunum yetmezliği, şok

web sayfasından (<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>) günlük olarak ulaşmak mümkündür (24).

Şiddetli pnömoni veya ölüm risk faktörleri arasında 60 yaş/üstü ve hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık kronik böbrek yetmezliği, kronik pulmoner hastalık veya malignite gibi tıbbi komorbidite bulunur. Ayrıca immün yetmezliği olan veya immün süpressif tedavi alan hastalar, kemik iliği/solid organ trasplantasyonu yapılan hastalar, sigara içenler, obez kişiler de risk grubu içerindedir. Doğrulanmış COVID-19 vakalarının laboratuvar testlerinde lökopeni, lenfopeni, hafif yüksek C reaktif protein görülmüştür. Ancak şiddetli pnömonisi olan hastalarda lökositler, nötrofiller ve kreatinin kinazda yükselmeler olabilir. Bilgisayarlı tomografide, her iki akciğer alanında buzlu cam görünümü, interstisyel infiltrasyon veya multipl yamalı konsolidasyonlar saptanır (23).

Laboratuvar Tanısı

COVID-19'un laboratuvar tanısı, real-time revers-transkriptaz (rRT)-PCR yöntemi kullanılarak virüsün RNA'sının saptanmasına dayanır. SARS-CoV-2 gen bölgelerinden (N, RdRP, ORF1ab, Spike) en az birinin hedeflendiği protokoller ile in-house

Tablo 1. Farklı gen bölgelerini hedefleyen protokoller

Enstitü	Gen Bölgesi
Hastalıkları Koruma ve Kontrol Merkezi (CDC), Çin	ORF1a ve N
Pastör Enstitüsü, Fransa	RdRP gen bölgesinde 2 hedef
CDC, Amerika	N gen bölgesinde 3 hedef
Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü, Japonya	Pancorona, multiple hedef ve Spike
Charité-Universitätsmedizin Berlin Viroloji Enstitüsü	RdRP, E, N
HKU, Hong Kong SAR	ORF1b-nsp14, N
Ulusal sağlık enstitüsü, Tayland	N

veya çoklu organ yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma alındığı bildirilmiştir. Çin'de COVID-19'un ölüm oranını %3.8 iken Wuhan Şehrindeki ölüm oranı %5.8 olarak açıklanmıştır (23). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 04.05.2020 verilerine göre toplam test sayısı 1.171.138, toplam vaka sayısı 127.659, toplam vefat sayısı 3.461, toplam toplam iyileşen hasta sayısı 68.166'dır. Sağlık Bakanlığı tarafından aynı tarihteki günlük veriler ise sırasıyla 35.771, 1.614, 64, 5.015 olarak açıklanmıştır. Türkiye'deki verilere Sağlık Bakanlığının

olarak saptanabilir. Farklı gen bölgelerini hedefleyen protokoller Tablo-1'de özetlenmiştir (25).

Bu ilk protokollerden sonra çok sayıda rRT-PCR testi dünyanın farklı bölgelerinde araştırma enstitüleri ve şirketleri tarafından geliştirilmiştir. DSÖ'nün web sayfasından ticari kitler halinde geliştirilen rRT-PCR test bilgilerine ulaşmak mümkündür. (25). Ülkemizde COVID-19 vakalarının tanısı için Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş 119 tanı laboratuvarı mevcuttur. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı olarak yetkilendirilen laboratuvarlar arasında yer almaktayız (24).

COVID-19 tanısı için endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu örnekleri tercih edilmekle birlikte nazaofarengeal veya orafarengeal sürüntü örneklerinde de çalışılabilir. Nazal sürüntü örnekleri tek başına tanı için yeterli değildir, orofarengeal örnekler ile birlikte değerlendirilmelidir. Sürüntü örnekleri mutlaka viral transport besiyeri (VTB) içerisinde laboratuvara iletilmelidir. Klinik örneklerin, laboratuvarlara gönderilmesi "İl Sağlık Müdürlüğü" aracılığı ile gerçekleştirilir. Gönderim işlemi için klinik örneklerin mutlaka sızdırmaz üçlü taşıma kaplarının içerisinde olması gerekir. Klinik örnek test çalışılincaya kadar geçen 48 saatlik süre (VTB içerisindeki sürüntü örnekleri 5 gün) boyunca +4 °C'de saklanmalıdır, daha uzun süreli bekleme durumunda -70 °C'de saklanmalıdır (26).

COVID-19'un laboratuvar tanısı için günümüz koşullarında rRT-PCR altın standart olarak kullanılsa da potansiyel preanalitik ve analitik sorunları göz ardı edilemez. Pandemi döneminde vakaların ekspansiyel artışı, yüksek iş yükü ile birlikte laboratuvar hatalarının risklerine de önemli ölçüde neden olur. Bu anlamda rRT-PCR için pre-analitik hataları; örneklerin uygunsuz veya yetersiz miktarda alınmış olması, örneğin yanlış tanımlanması, taşıma ve saklama koşullarının uygun olmaması, örneğin inhibitör içermesi ve kontaminasyonu olarak özetlenebilir. Testin diagnostik tanı aralığının dışında uygulanması, viral rekombinasyon, validasyonu yeterli olmayan testlerin kullanılması, testin uygun olmayan malzemeler ile yapılması, spesifik olmayan PCR bağlanmaları ve testin yanlış yorumlanması analitik dönemden sık meydana gelen hatalardır (27).

Moleküler testlere ek olarak, CoVID-19'un laboratuvar tanısında serolojik testlerin kullanımına yönelik ilgi artmaktadır. Moleküler testlerden farklı olarak virusa karşı humoral bağışık yanıtı saptayan serolojik testler, dolaylı bir enfeksiyon belirteçidir. Bu nedenle güvenli hasta bakım standartlarını korumak ve devam eden halk sağlığı çabalarını desteklemek için, klinik ve epidemiyolojik ihtiyaçları karşılayabilen güvenli serolojik testlerin geliştirilmesi esastır.

Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'ne, ticari kullanım için valide edilmiş 91'den fazla serolojik testler sunulmuştur ve dört ürün öncelikli acil durum kullanma (EUA) izni almıştır. Ancak önceki halk sağlığı acillerinden farklı olarak FDA, EUA'nın ticari olarak satılan veya laboratuvarında geliştirilen SARS-CoV-2 serolojik testlerinin dağıtımını veya kullanımını için gerekli olmadığını belirtmiştir. Serolojik testlerdeki bu gözetim eksikliği neticesinde, immunokromatografik, kemilüminesan ve ELİSA gibi çeşitli formatlarda ticari serolojik test üretilmiştir. Bu testlerin tasarımında SARS-CoV-2'nin farklı antijen bölgeleri (örn., rekombinant nükleokapsid protein [NP], alt birim 1 Spike glikoproteini [S1], Spike glikoprotein reseptör bağlanma domeni [RBD], vb.) kullanılmıştır. Testlerin serum, plazma, tam kan, parmak ucu gibi farklı örneklerde uygulanabilir olduğu görülmektedir. Test formatı ve tasarımındaki bu farklılıklar nedeni ile SARS-CoV-2 için serolojik test düşünen laboratuvarların analitik performans ve klinik doğruluğu sağlamak üzere titiz bir verifikasyon çalışması yapması önemlidir (28).

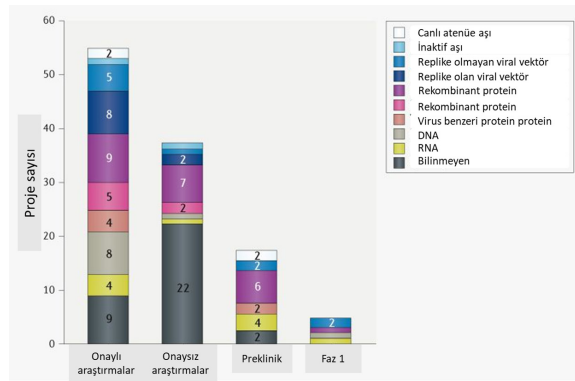
Korunma

SARS-CoV-2'ye maruz kalmayı ve bulaşmayı azaltmaya yönelik standart önerileri aşağıdaki gibidir (29):

- Ellerin sabun ile en az 20 saniye yıkanması veya en az %60 alkol bazlı dezenfektan ile silinmesi. Ellerin yıkanmadan ağız, burun ve göze temasından kaçınılmalıdır.
- Hasta kişiler ile yakın temastan kaçınılmalı ve mümkün olduğunca evde kalınmalıdır. Asemptomatik kişilerin virüs yayabileceği düşünülerek kişiler arasında uzak mesafe korunmalıdır.
- Herkes, ihtiyaçlarını almak için market gibi halka açık yerlere gitmek zorunluluğunda maske takılmalıdır.
- Eğer maskeniz yoksa, hapşırma, öksürük sırasında ağız ve burnun mendil ile kapatılması, sonra mendilin atılıp elin yıkanması gereklidir.
- Sık dokunulan yüzeyleri her gün temizleyip dezenfekte edin.

COVID-19 hastalığından korunmak için henüz klinik deneyimleri tamamlanmış olan bir aşı mevcut

değildir. Ancak SARS-CoV-2'nin genetik sekansının 11 Ocak 2020'de yayınlanmasından sonra aşı geliştirilmesinde küresel Ar-Ge faaliyetleri yoğunluk kazanmıştır. Küresel Ar-Ge kapsamında, 78'i aktif olarak onaylanan 115 aşı adayı bulunmaktadır. Bunlar arasında en gelişmiş adaylar arasında Moderna'dan mRNA-1273, CanSino Biologicals'dan Ad5-nCoV, Inovio'dan INO-4800 ve Shenzhen Geno-Immune Medical Institute'tan LV-SMENP-DC ve patojene özgü aAPC sayılabilir. Kullanılan teknoloji platformuna göre COVID-19 aşı adayları Şekil 8'de gruplandırılmıştır (30).



Şekil 8. Teknoloji platformuna göre COVID-19 aşı adayları (Kaynak 29'dan uyarlanmıştır)

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.A., S.M.; Veri Toplama- S.M.; Veri Analizi/ Yorumlama- A.A., S.M.; Yazı Taslağı- S.M.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.S.A., H.S.B., H.B.; Son Onay ve Sorumluluk- A.A., S.M.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.A., S.M.; Data Acquisition- S.M.; Data Analysis/Interpretation- A.A., S.M.; Drafting Manuscript- S.M.; Critical Revision of Manuscript- S.S.A., H.S.B., H.B., E.Y.; Final Approval and Accountability- A.A., S.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Almeida JD and Tyrell DAJ. The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses that Grow in Organ Culture. *J. Gen. Virol* 1967;1:175-8.
- Khan JS and McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:223-7.
- Hamre D, Procknow JJ. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. Downloaded from ebm. sage. pubcom at Univ California San Diego on August 27,2015.
- Cui J, Li F and Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews/ Microbiology* 2019;17:181-7.
- Christopher J. Burrell, Colin R. Howard and Frederick A. Murphy, editors. Fenner and White's Medical Virology. 5th Edition. Academic Press; 2017.
- Stadler K, Maignani V, Eickmann M, Becker S et al. SARS — beginning to understand a new virus. *Nature Reviews Microbiology* volume 1, pages209-218(2003). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X>.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:418-23.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic Information. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Erişim: 02.02.2020.
- WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). Updated recommendations October 2004. https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1.pdf?ua=1. Erişim: 02.02.2020
- Berry M, Gamielien J and Fielding BC. Identification of New Respiratory Viruses in the New Millennium. *Viruses* 2015;7:996-1019. DOI:10.3390/v7030996.

11. WHO, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> Erişim: 02.02.2020
12. Qun Li, M.Med., Xuhua Guan and at all. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. The New England Journal of Medicine, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
13. ECDC, Novel coronavirus. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>. Erişim: 02.02.2020.
14. Riou J and Althaus LC. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. Euro Surveill. 2020; 25(4): 2000058. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058.
15. Kwok OK, Thank A, Wei WIV et all. Epidemic Models of Contact Tracing: Systematic Review of Transmission Studies of Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. Computational and Structural Biotechnology Journal 2019;17:186–194.
16. WHO, Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 33. Erişim: 02.02.2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
17. World Health Organization Best Practices for the Naming of New Human Infectious Diseases May 2015. Erişim: 22.02.2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163636/WHO_HSE_FOS_15.1_eng. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0285>.
18. WHO, Origin of SARS-CoV-2 (26 March 2020). <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/who-recommendations-to-reduce-risk-of-transmission-of-emerging-pathogens-from-animals-to-humans-in-live-animal-markets>. Erişim: 19.04.2020.
19. Di Wu, Tiantian Wu, Qun Liu, Zhicong Yang. The SARS-CoV-2 Outbreak: What We Know. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>.
20. Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMc2007800.
21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Situation update worldwide, as of 19 April 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>. Erişim: 19.04.2020.
22. Chih-Cheng Lai, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko, Hung-Jen Tang et all. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020;55(3):105924.
23. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr. 2020;63(4):119-124. doi: 10.3345/cep.2020.00493. Epub 2020 Apr 2.
24. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Yeni Coronavirus Hastalığı. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> Erişim: 19.04.2020
25. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance> Erişim: 19.04.2019
26. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019-nCoV Hastalığı Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file Erişim: 19.04.2020
27. Lippi G, Simundica AM ve Plebania M. Potential Preanalytical and Analytical Vulnerabilities in the Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Chem Lab Med 2020; aop. DOI:
28. Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier MR, Wong JS, Kadkhoda K. The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One? J. Clin. Microbiol. DOI:10.1128/JCM.00797-20.
29. CDC, Prevention and Treatment. Erişim: 19.04.2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/about/prevention.html>

30. Tung Thanh Le, Zacharias Andreadakis, Arun Kumar, Raúl Gómez Román, Stig Tollefsen, Melanie Saville & Stephen Mayhew. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*, 09 April 2020. Erişim: 29.04.2020. <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>.



COVID-19 Hastalığına Neden Olan SARS-COV-2 Virüsünün Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Belirlenmesi

Detection of SARS-COV-2 Virus Causing COVID-19 Disease by Real-Time Polymerase Chain Reaction

Sevde Hasanoğlu¹ , Emrah Yücesan² 

¹Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

²Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: S.H. 0000-0003-2378-1535;
E.Y. 0000-0003-4512-8764

Sorumlu yazar/Corresponding author:
Emrah Yücesan, Bezmalem Vakıf Üniversitesi,
Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi,
İstanbul, Türkiye
E-posta: emrahyucesan@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 24.04.2020
Kabul/Accepted: 30.04.2020

Atf/Citation: Hasanoğlu S, Yücesan E. Detection of SARS-COV-2 Virus Causing COVID-19 Disease by Real-Time Polymerase Chain Reaction. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S24-S30.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0003>

ÖZ

2019 yılının Aralık ayında nedeni belirlenememiş bir pnömoni vakası Çin'de Wuhan şehrinde bildirilmiştir ve ardından bu hastalık COVID-19 olarak isimlendirilmiştir. 2020 yılının Mart ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 hastalığı pandemi olarak ilan edilmiştir. DSÖ tarafından asemptomatik ya da hafif semptomlu vakalarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğinin tanı koyma amacıyla uygulanabileceği belirtilmiştir. Ülkemizde, SARS-CoV2 kesin tanısının konması amacıyla gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) uygulamaları DSÖ'nün kılavuzunda belirttiği ve Sağlık Bakanlığının onayladığı şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu derlemede, COVID-19 hastalığına neden olan SARS-COV-2 virüsünün RT-PCR ile tespitine ilişkin süreç özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, polimeraz zincir reaksiyonu, virüs tespiti

ABSTRACT

In December 2019, an undetermined cause of pneumonia was reported in the city of Wuhan in China, and then this disease was named COVID-19. In March 2020, COVID-19 disease was declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO). It has been stated by WHO that the polymerase chain reaction technique may be applied for diagnosis in asymptomatic or mild symptomatic cases. In our country, RT-PCR applications are carried out in accordance with the WHO guideline and approved by the Ministry of Health in order to make an exact diagnosis of SARS-CoV2. This review summarizes the process of detecting SARS-COV-2 virus by RT-PCR, which causes COVID-19 disease.

Keywords: COVID-19, polymerase chain reaction, virus detection



GİRİŞ

Alt ve üst solunum yollarını tutan ve çocuklarda klinik tabloya neden olan virüslerin anlatıldığı 2005 senesinde yayımlanan bir derlemede, koronavirüs ailesinin birçok üyesinin belirlendiği ve bunların ciddi akut respiratuvar sendroma neden oldukları ve bu aileye mensup başka virüslerin de büyük olasılıkla çevremizde dolaşmakta olduğu ancak şimdilik belirlenmedikleri bildirilmiştir (1). Yani koronavirüs ailesinden olan virüslerin solunum yolları üzerinden etki gösterdikleri ve ciddi klinik tablolara yol açmaları uzun süredir bilinmektedir. Hatta bu aileye üye virüslerin küresel ölçekte ciddi salgınlara neden oldukları de 2003 senesi Şubat ayında tanımlanan Ciddi Akut Solunum Yolu Sendromu (SARS-*Severe Acute Respiratory Syndrome*) ve 2012 senesi Eylül ayında tanımlanan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-*Middle East Respiratory Syndrome*) örneklerinden beri yine açıkça bilinmektedir (2,3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre SARS, dünya genelinde 8098 kişiyi etkilemiş ve 774 kişi SARS tanısı ile vefat etmiştir (4). SARS, 21. yüzyılın ilk pandemisidir ve ilk ortaya çıkışı 2002 senesi sonuna doğru Çin Halk Cumhuriyeti'nin Guangdong bölgesinde atipik bir pnömoninin görülmesiyle tanımlanmıştır (5). Hemen sonra günümüzde ülke içinde ve ülkeler arasında mobilitenin artan bir ivme ile gelişmesi neticesinde hastalık 2003 senesi Şubat ve Mart aylarında Hong Kong ve sonra Vietnam, Singapur, Kanada ve başka ülkelerde de tanımlanmıştır (4,6). Ancak olumlu bir gelişme olarak, DSÖ raporlarına göre 2004 senesi itibarıyla SARS nedeniyle ölüm bildirilmemiştir (7).

Koronavirüs ailesinin bir başka üyesinin neden olduğu MERS; 2012 Eylül ayında ilk olarak Suudi Arabistan'da görülmüş (8) ve kısa süre sonra ilk çıktığı coğrafyadan başka bölgelerde de tespit edilmiştir (9, 10). MERS-CoV virüsünün neden olduğu bu hastalık doğrudan ya da dolaylı yoldan develerden bulaşan bir zoonozdur (11). Tanımlandığı tarihten 31 Mayıs 2019 tarihine kadar 2442 vaka bildirilmiştir

ve dünya genelinde 842 ölüm raporlanmıştır (12). Bu olumsuz özelliklerine rağmen MERS-CoV genellikle yaygın bir bulaş ağına sahip olmamıştır. SARS ve MERS hastalıkları etiyopatogenezlerinde aynı virüs ailesinin yer alması nedeniyle birçok araştırmada birlikte incelenmişlerdir (13-15).

Aynı aileye üye olan ve bu yazının konusunu oluşturan yeni koronavirüs ile Dünya, ilk olarak 2019 senesi Aralık ayının son günü, nedeni belirlenmemiş bir pnömoni vakasının Çin'in Hubei eyaletinin başkenti Wuhan şehrinde bildirilmesiyle tanıştı ve bu hastalığa Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi Koronavirüs Çalışma Grubu tarafından COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*) ismi verildi (16). 11 Mart 2020'ye gelindiğinde ise DSÖ tarafından COVID-19 hastalığı pandemi olarak ilan edildi (17).

2012 senesinde yayımlanan ve SARS-CoV üzerine yazılan bir makalede virüsün özelliklerinden bahsedilirken 30kb uzunlukta ve 14 açık okuma çerçevesine (ORF-*Open Reading Frame*) sahip olduğu, nükleokapsid (N), spike (S), membran (M) ve zarf (E-*Envelope*) olarak isimlendirilen dört majör yapısal protein içerdiği bildirilmiştir (18). 2019 sonunda DSÖ'nün pandemi duyurusu yapmasına neden olan COVID-19 hastalığı etkeni SARS-CoV2 virüsünün; poli-A kuyruğu dahil olmak üzere 29903 baz çifti uzunlukta olduğu bildirilmiştir (GenBank erişim numarası MN908947.3). Tipik olarak beş ORF bulundurur ve bunlar aynı iplik üzerindedir, tüm yapıda ORF1ab poliproteini (7096 aa), spike glikoproteinini (1273 aa), zarf proteini (75 aa), membrane proteini (222 aa) ve nükleokapsid proteini (419 aa) bulunmaktadır (Şekil 1). Genetik dizi analizleri sonucunda SARS-CoV2 viral genomunun, yarasa SL-CoVZC45 ve SARS-CoV Tor2 virüslerinin genetik dizilerine benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (19). Bu özellikleriyle pandemik etkeni olan SARS-CoV2 virüsünün Betakoronavirüs ailesi üyesi olduğu kesinlik kazanmıştır (20).

Bu virüslerin taksonomisine evrimsel açıdan bakıldığında doğada sırasıyla, Riboviria, Nidovirales



Şekil 1. Orf: Açık okuma çerçevesi, S: spike protein, E: zarf proteini, M: membran proteini, N: nükleokapsid proteini (Corman VM ve arkadaşları (29) değiştirilerek alınmıştır)

(Primatlarda), Coronavirineae, Coronaviridae (Hominidlerde), Orthocoronavirinae (Hominilerde), Betakoronavirüs (Homolarda), Sarbecovirus, SARS-ilişkili koronavirüs (Homo Sapienslerde) ve bireysel olarak insanda SARS-CoV, SARS-CoV2, MERS-CoV vs. konumlandırıldıkları ve zarflı, artı yönelimli, tek iplikli ve zoonotik orijinli RNA virüsleri oldukları bilinmektedir (16). RNA virüslerinden olan CoV virüsleri, dört ana sınıfta değerlendirilir, sırasıyla α , β , γ , δ (21). Bu sınıfların arasında özellikle α ve β memelileri enfekte edebilir, diğer iki sınıf ise memelilerin yanı sıra kuşları da enfekte edebilir (22). Bugünkü bilgimize göre koronavirüslerden yedi tanesi insanları enfekte edip solunum yolları hastalıklarına neden olmaktadır ve bunlardan dört tanesi üst solunum yollarını tutar ve kendi kendilerini sınırlandırır, sırasıyla; HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 (23). HCoV-229E ve HCoV-OC43 1960'lardan itibaren bilinmektedir. Yukarıda da kısaca değinilen SARS hastalığının ortaya çıkmasıyla bu virüsler daha fazla dikkat çeker hale geldiler. HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 2004 ve 2005 senelerinde tanımlandılar (24). Bir diğer üye olan MERS-CoV ise 2012 senesinde izole edildi ve tıpkı SARS-CoV gibi alt solunum yollarını tutma eğilimi gösterdiği tespit edildi (25). Bu derlemenin de konusu olan SARS-CoV ise insan hava yollarındaki epitel hücrelerden izole edildi ve yeni nesil dizileme teknolojilerinin yardımıyla, yukarıda da bahsedildiği haliyle yeni bir betakoronavirüs üyesi olarak adlandırıldı (26). SARS-CoV2, tıpkı MERS-CoV ve SARS-CoV gibi alt solunum yollarını tutmaktadır ve toplumun geneline yayılma potansiyeli daha fazla olsa da, klinik seyri bu iki hastalığa kıyasla daha hafiftir (27).

SARS-CoV2 Tespitinde Laboratuvar Yöntemleri

19 Mart 2020 tarihinde DSÖ, SARS-CoV2 tespitinde yararlanılacak laboratuvar tetkiklerine dair genel bilgileri içeren ve daha önce görülen ve yukarıda da değinilen MERS salgınındaki deneyimlerden elde edilen verilerden yararlanarak bir kılavuz yayımlamıştır (28). Bu kılavuzda DÖS, asemptomatik ya da hafif semptomlu vakalarda gerçek zamanlı PCR

(*Real Time Polymerase Chain Reaction/RT-PCR*) tekniğinin tanı koyma amacıyla uygulanabileceğini belirtmiştir. İlave olarak serolojik testler, viral dizileme ve viral kültür de olası testler arasında sayılmıştır ancak yazımızın kapsamı gereği bunlardan bahsedilmeyecektir. Yine aynı raporda şüpheli vakaların da bir nükleik asit amplifikasyon testi olan RT-PCR ile değerlendirilmesi gerektiği yazılmıştır (28). Ülkemizde gerçekleştirilen, SARS-CoV2 kesin tanısının konması amacıyla RT-PCR çalışmaları DSÖ'nün kılavuzunda belirttiği ve Sağlık Bakanlığının onayladığı şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu yazımızda bahsedilen genetik test yöntemi ve süreç, deneyimlerimiz ışığında açıklanmaya çalışılacaktır.

Şüpheli Vakalardan Biyolojik Numunelerin Alınması Sonrasında Laboratuvara Ulaştırılması

Virüs tespiti için numuneler alındıktan sonra mümkün olan en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır. Bu durum tüm çalışmanın devamının düzgün bir şekilde gerçekleştirilmesi için en hayati süreçlerden biridir zira varlığının tespit edilmesi istenen virüs tek iplikli bir RNA virüsüdür ve bilindiği üzere numunenin fiziksel koşullardan, DNA'nın aksine, azami etkilendiği bilinen bir gerçektir. Numuneler orofaringeal ya da nazofaringeal sürüntülerdir. Bu sürüntü numuneleri polyester bir pamuklu çubuk yardımı ile alınıp iki farklı şekilde laboratuvara gönderilebilir: Kuru pamuklu çubuk halinde steril bir flakona konularak ya da antifungal ve antibiyotik içeren viral transport besiyeri bulunduran ve yine steril olan bir flakon tüp içerisine konularak. Viral transport besiyeri yerine nükleaz içermeyen bir sıvı ortam da kullanılabilir. Numuneyi teslim alan laboratuvar personelinin uygun ve optimum güvenlik önlemleri almış olması oldukça önem arz etmektedir. Laboratuvarda çalışacak olan personelin uygun güvenlik önlemlerini alması kişisel korunma açısından çok önemlidir. Bu yüzden personel gözlük, maske, tulum ve eldiven gibi gerekli tüm önlemleri alarak çalışmaya başlamalıdır. Teslim alınan numunelerin dış yüzeyleri %70'lik etil alkol ile temizlenerek negatif basınçlı alana transfer edilir. Gerekli kodlama işlemlerinin gerçekleştirilmesinin ardından numuneler Biyogüvenlik Seviyesi 3 (BSL-3) olan laminar kabin içerisine alınır. Burada

belirtilmesi gereken bir nokta, farklı sıcaklık koşullarına maruziyet ve/veya numunenin uygun şekilde alınmamış olması, genetik materyalde hasara sebep olmakta bu durum yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlara sebep olmaktadır.

Numuneden RNA izolasyonu ve RT-PCR ile SARS-CoV2 Virüsünün Tespiti

COVID-19 vakalarının rutin doğrulanması için hali hazırda yararlanılan laboratuvar tekniklerinden RT-PCR en kesin yöntem olarak kullanılmaktadır. Bilindiği üzere RT-PCR yöntemine geçmeden önce viral RNA izolasyonu yapılmalıdır (29). Bunun için numunelerden RNA izolasyonu manuel (yani gereken çözeltilerin laboratuvar personeline ham kimyasal malzemelerden hazırlanmaları ve uygun pH koşullarına getirilip stoklanmaları esasına dayanan uygulama) RNA izolasyonu veya ticari olarak satılan kitler ile iki farklı şekilde gerçekleştirilebilir. Bu işlemler için çok sayıda firmanın birçok farklı kiti piyasadan temin edilebilmektedir. RNA izolasyonu sırasında en fazla dikkat edilmesi gereken kısım, RNA'nın doğası gereği dış etkenlere çok açık olması ve aşırı kırılabilir yapısından ötürü tüm izolasyon işlemlerinin buz üzerinde gerçekleştirilmesi gerektiğidir. Sonrasında RT-PCR ile viral genomun varlığı gösterilmeye çalışılır. Bu amaçla tasarlanan RT-PCR çalışması ile virüse ait olan ve hedeflenen (çoğaltılması planlanan) diziler; N (nükleokapsid proteini), E (zarf proteini), S (*spike* proteini) ve RdRP (RNA bağımlı RNA polimeraz) bölgeleridir. 2012'de Corman VM ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada insan koronovirüsünün PCR ile yüksek çözünürlükte gösterilebildiği ve bunun için bir *assay* tasarlanmanın mümkün olduğu bildirilmiştir. Çalışmada virüsün E proteininin *upstream* bölgesi (upE) ve Orf1b bölgeleri PCR ile çoğaltılmıştır (30). Aynı grup tarafından 2020'de yayımlanan bir başka makalede ise bu sefer virüsün RdRP, E ve N bölgelerinin çoğaltılmasıyla SARS-CoV2'nin RT-PCR ile gösterileceği bildirilmiştir (29). Bu çalışmanın en güzel yanlarından birisi çoğaltılması planlanan her gen için ileri ve geri primer dizilerinin konsantrasyonları ile birlikte verilmiş olmasıdır. Literatüre göre SARS-CoV2'nin belirlenmesi için öncelikle virüsün Orf1b bölgesi ve/

veya S bölgesi hedef alınarak dizileme yapılmış, daha sonra yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda N bölgesinin hedeflenmesi ile hassasiyetin 10 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca virüsün belirlenmesinde bazen N bölgesine ek olarak koronavirüs ailesinde ortak olan E bölgesi de ikinci bir PCR ile çoğaltılmaktadır. Ülkemizde de testler 2 kanallı (N bölgesi ve internal kontrol olarak RNP geni) veya 3 kanallı (N bölgesi, E bölgesi ve internal kontrol) olacak şekilde yapılmaktadır. Bugün DSÖ'nün belirlediği referans laboratuvarlarda da N bölgesi dizilenmektedir. Benzeri çok sayıda çalışma (özellikle 2020 senesinin ilk aylarından itibaren eksponansiyel bir artışla) literatürde mevcuttur. Belirtilen iki çalışmadan sadece örnek olması açısından bahsetmeyi uygun bulduk. RNA izolasyonu tamamlandıktan sonra; magnezyum klorür, dNTP, Taq polimeraz ve oligonükleotid içeren karışıma kalıp RNA uygun miktarlarda eklenerek RT-PCR reaksiyonu hazırlanır (30). Burada dikkat edilmesi gereken bir diğer durum tüm RT-PCR bileşenlerinin bir araya getirilmesinin yukarıda açıklanan nedenlerden ötürü buz üzerinde gerçekleştirilmesidir. RT-PCR işlemi farklı laboratuvarlarda farklı şekillerde gerçekleştirilme ihtimali içerse de tarafımızdan gerçekleştirilen haliyle; 10 uL magnezyum klorür, dNTP ve Taq polimeraz içeren karışıma 5 uL uygun bölge için tasarlanan oligonükleotid ve ardından 5 uL kalıp RNA eklenir. RT-PCR cihazının farklılığına bağlı olarak reaksiyon 0,2 ml hacme sahip konvansiyonel PCR tüplerinde ya da 96 kuyulu plakalarında hazırlanmalıdır. Tasarlanan primerlere özgü belirlenen bağlanma sıcaklıkları dikkate alınarak ön denatürasyon, denatürasyon, bağlanma ve uzama aşamaları içeren RT-PCR döngüsü, döngü sayısının belirlenmesinden sonra cihaza kurulum sağlanır (Tablo 1). Tek tüp içerisinde ilk aşamada ters transkriptaz enzimi ile RNA'dan cDNA sentezi ve ikinci basamak reaksiyonda spesifik primerler ile ilgili bölgenin amplifikasyonu gerçekleştirilmektedir. RT-PCR

Tablo 1. RT-PCR döngüsü

42°C	20 dakika	cDNA sentezi
95°C	30 saniye	Bekleme
95°C	4 saniye	45 döngü
60°C	30 saniye	

işlemi cihazda tamamlandıktan sonra analiz aşamasına geçilir. RT-PCR'de hedeflenen viral genin dizisine özgü primerler ve probalar kullanılır. Kullanılan probalar farklı şekilde floresan boyalarla işaretlenir. Bunların en bilinenleri 535nm dalga boyunda ışıma veren HEX, 575nm dalga boyunda ışıma veren ROX ve 494nm dalga boyunda ışıma veren FAM'dır. Burada HEX internal kontrol olarak ve FAM ise SARS-CoV2 için kullanılır. Aynı zamanda hedeflenen genin haricinde kontrol olarak kullanılmak amacıyla bir referans gene özgü nükleik asit dizileri de farklı bir floresan boya ile işaretlenir (31). İnternal kontroller her numunenin bireysel olarak çalışıp çalışmadığı gösteren önemli kontrol ayrıçlarıdır. Her bir çalışmaya pozitif ve negatif örnekler dahil edilmelidir.

Tüm deneysel süreçlerde olduğu gibi COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV2 virüsünün RT-PCR ile tespiti çalışmasının da belli başlı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Örneğin; az miktarda hasta materyali içeren numune, numunenin vakanın enfekte olmasından çok önce ya da geç alınmış olması, numunenin uygun şekilde laboratuvara gönderilememiş olması, testin doğasında bulunan PCR inhibisyonu gibi problemler sayılabilir. Aynı zamanda COVID-19 enfeksiyonu şüphesi yüksek olup negatif sonuç elde edilen hastalardan sadece üst solunum yolu numuneleri alındıysa mümkünse alt solunum yolundan da ek numuneler alınarak test tekrarlanmalıdır (28).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- S.H., E.Y.; Veri Toplama- S.H., E.Y.; Veri Analizi/Yorumlama- S.H., E.Y.; Yazı Taslağı- S.H., E.Y.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.H., E.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- S.H., E.Y.; Malzeme ve Teknik Destek- S.H., E.Y.; Süpervizyon- E.Y.

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.H., E.Y.; Data Acquisition- S.H., E.Y.; Data Analysis/Interpretation- S.H., E.Y.; Drafting Manuscript- S.H., E.Y.; Critical Revision of Manuscript- S.H., E.Y.; Final Approval and Accountability- S.H., E.Y.; Technical or Material Support- S.H., E.Y.; Supervision- E.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Williams JV. (2005): The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin North Am* 19(3):569-84.
- Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 2003 [cited 2020 April]. Available from: <https://www.who.int/csr/sars/en/>.
- Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2019 [cited 2020 April]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
- Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2431-41. DOI: 10.1056/NEJMra032498
- Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W, et al., Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003;52(Pt 8):715-20.
- Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM et al., A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348(20):1986-1994.
- Suwantarat N, Apisarnthanarak A. Risks to healthcare workers with emerging diseases: lessons from MERS-CoV, Ebola, SARS, and avian flu. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(4):349-61.
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814-20.

9. Bialek SR, Allen D, Alvarado-Ramy F, Arthur R, Balajee A, Bell D, et al., First confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection in the United States, updated information on the epidemiology of MERS-CoV infection, and guidance for the public, clinicians, and public health authorities - May 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 2014;63(19):431-6.
10. Ki M. 2015 MERS outbreak in Korea: hospital-to-hospital transmission. *Epidemiol Health* 2015; 37: e2015033.
11. Lu L, Liu Q, Du L, Jiang S. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): challenges in identifying its source and controlling its spread. *Microbes Infect* 2013;15(8-9):625-9.
12. Donnelly CA, Malik MR, Elkholy A, Cauchemez S, Van Kerkhove MD. Worldwide Reduction in MERS Cases and Deaths since 2016. *Emerg Infect Dis.*, 2019;25(9):1758-1760.
13. Casanova LM, Jeon S, Rutala WA, Weber DJ, Sobsey MD. Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. *Appl Environ Microbiol* 2010;76(9):2712-7.
14. Pyankov OV, Bodnev SA, Pyankova OG, Agranovski IE. Survival of aerosolized coronavirus in the ambient air. *J Aerosol Sci* 2018;115:158-63.
15. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect* 2016;92(3):235-50.
16. 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(4):536-544.
17. Cucinotta D, Vanelli M. (2020): WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020;91(1):157-60.
18. McBride R, Fielding BC. The role of severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus accessory proteins in virus pathogenesis. *Viruses*, 2012;4(11):2902-23.
19. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al., A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 2020;579(7798):265-9.
20. Phan T. Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. *Infect Genet Evol* 2020;79:104211.
21. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23(2):130-7.
22. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92(4):418-23.
23. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev.*, Feb 21 2020. pii: S0887-7963(20)30014-6.
24. Enjuanes L, Zuñiga S, Castaño-Rodríguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Adv Virus Res* 2016;96:245-86.
25. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al., The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.*, 2003;200(3):282-9.
26. 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(8):727-33.
27. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al., (2020): Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020;395(10223):497-506.
28. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. 2020 [cited 2020 April]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>.

29. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al., Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, 2020;25(3):2000045.
30. Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M, et al., Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill*, 2012;17(39). pii:20285.
31. Pas SD, Patel P, Reusken C, Domingo C, Corman VM, Drosten C, et al., First international external quality assessment of molecular diagnostics for Mers-CoV. *J Clin Virol.*, 2015;69:81-5.

COVID-19 Tanısında Protein Temelli Yaklaşımlar

Protein-based Approaches for the Diagnosis of COVID-19

Beyza Göncü¹ 

ÖZ

Serolojik testler belirli patojenlere maruziyetin varlığını teşhis etmek ya da seyir takibi amacıyla kullanılan testlerdir. Kan veya serum örnekleri kullanılarak, patojenlere ait antijenlerin varlığı ve spesifik antikorlara bağlanma prensibine göre çalışır. Güncel olarak COVID-19 veya bir diğer deyişle SARS-CoV2 teşhisi ve seroloji testlerine ait bulguların doğrulanması gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) tekniği ile yapılmaktadır. SARS-CoV2 seroloji testlerine ilişkin gelişmeler hızlı bir şekilde güncellenmektedir. Özgün SARS-CoV2 antikorlarının tayin edilmesi, patojen varlığında immün sistemin oluşturacağı yanıtı bağlı olarak geliştirilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda farklı hastalardan elde edilen örneklerde farklı immünglobülin tiplerinin belirlendiği bildirilmiştir. Bu nedenle öncelikle enfeksiyondan sonra gelişen immünglobülin tiplerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Serolojik testler temelde; nötralizasyon, antijen-antikor reaksiyonu ve belirleme aşamaları ile karakterizedir. Enfeksiyonun hızlı teşhisi ve seyrinin takibi için SARS-COV2 seroloji testleri ile ilgili araştırma ve geliştirme çalışmaları hızla devam etmektedir. Bugüne kadar bildirilen serolojik test sonuçları, benzerlik taşıyan koronavirüs antikor testleri (SARS/MERS-CoV vb) kullanılarak elde edilmiştir. Bu sürecin tamamlanması için virüse bağlı antijenik kısımların tanımlanması gerekmektedir. SARS-CoV2'ye özgül, antijene bağlanacak antikorun, protein temelli yaklaşımlarda bir "çapa" (*anchor*) olarak kullanılması için araştırmalar devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs, COVID-19, SARS-CoV2, seroloji testleri

ABSTRACT

Serology tests are performed for diagnosis or monitoring of the disease for a possible exposure to certain pathogens. The strategy mainly depends on testing the presence of antigens that belongs to pathogens by binding to its specific antibody from blood or serum samples of the patient. Currently, these tests are in the process of development for the novel coronavirus or another term SARS-CoV2 and reported studies still require confirmation by RT-PCR method. The determination of the specific SARS-CoV2 antibody should develop depending on the immune system's response in the presence of a pathogen. Several studies reported different immunoglobulin types from different patient samples, additional data would indicate more specific outcome to produce detection tests. Serology tests are basically characterized by the neutralization, antigen-antibody reaction, and the appropriate detection stage. The definition of immunoglobulin types after infection is the major step. The development of serology test data related to the SARS-CoV2 being reported fast and updated rapidly. Protein-based viral serological tests are an attempt to be accelerated for diagnosis and changes in the course of infection. In order to determine a protein-based test, virus-dependent antigenic portions must be identified however SARS-CoV2 antigenic sites still under investigation. Only the antigenic similarities of the other coronavirus serological tests (such as SARS/MERS CoV) provide the serologic test outcome. Though, the effectiveness of similar coronaviruses is evaluated rapidly and reported. The particular antibody that to be bound to its antigen and act as an "anchor" for protein-based approaches of the SARS-CoV2 are still in research process.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV2, serology tests

¹Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

ORCID: B.G. 0000-0001-6026-8218

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Beyza Göncü, Bezmalem Vakıf Üniversitesi,
Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi,
İstanbul, Türkiye
E-posta: bgoncu@bezmalemedu.edu.tr

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 04.05.2020

Atıf/Citation: Goncu B. Protein-based Approaches for the Diagnosis of COVID-19. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S31-S39. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0004>

GİRİŞ

Viral patojenlerin protein temelli sistemlerle test edilebilmesi, enfeksiyon sürecinin doğru tanımlanması ile mümkün olmaktadır. COVID-19 gibi halk sağlığını tehdit eden patojenlere maruz kalınması ve devamında oluşan immün yanıtın takip edilmesi gerekmektedir. Viral patojenlere karşı humoral ve hücreli immün yanıt beraber görev alsa da, laboratuvar koşullarında humoral yanıtın teşhis edilmesi hücre-spesifik yanıtın belirlenmesinden daha kolaydır (1). Bir çok viroloji temelli klinik laboratuvar bu yaklaşımla teşhis sürecini hızlandırma amacı güder (2). Bu makalede SARS-CoV2'nin ("Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2) antijenik yapısı, protein temelli testler, çalışma prensipleri ve uygulama aşamaları için kullanılan yaklaşımlar değerlendirilmiştir.

Koronavirüs ailesine ait virüslerin hücre içine alım süreçleri reseptör-aracılı-endozitoz ile sağlandığı bilinmektedir (3). Bu virüsler dört temel yapı proteininden meydana gelir: "spike" (S), membran (M), zarf (Z) ve nükleokapsid (N) proteinleri. SARS-CoV2 temelli serolojik testlerde bu dört proteinden ikisi (S ve N proteinleri) hedeflenir (4).

Spike proteinleri

Reseptör bağlanmasının enfeksiyonun başlangıç sürecini oluşturması sebebiyle serolojik testler genellikle Spike (S) proteinlerine karşı tasarlanmaktadır.

Her bir monomeri 180 kDa'dan oluşan trimer (üçüncül) yapıdaki S proteinleri iki alt birimden oluşur; **S1** ve **S2**. S1 bölgesi reseptöre bağlanan kısmı, S2 ise virüs ve S1 arasında kalan membrana füzyondan sorumlu protein kısmıdır (5,6). Koronavirüslerin reseptör bağlanma süreci enfeksiyon kapasitesinin anlaşılması için önemlidir.

SARS-CoV ("Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus) ve SARS-CoV2 S proteinleri amino asit dizisi %76 oranında benzerlik taşımaktadır (7). Mart 2020'de Shang J. ve ark. SARS-CoV2'nin reseptör-bağlanma bölgesi (RBB) olan yüzey S protein yapısını (NCBI Gene ID: 43740568) ve sıcak genomik (hotspot) bölgelerini bildirdiler (8). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda SARS-CoV ve MERS-CoV ("Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus")'in yüzeyde reseptör-bağlanma-motifi taşıdığı ve sırasıyla hACE2 ("Human Angiotensin Converting Enzyme-2") reseptörü ve hDPP4 ("Human dipeptidyl peptidase-4") için kritik aktivite gösterdiği bildirildi (6,9). RBB afinitesinin birbirinden farklı olduğu ve aynı bölgedeki 31. ve 353. amino asit olan lizinin (sırasıyla hotspot-31 ve hotspot-353), tüm zincirdeki farklı amino asitlerle olan ilişkisinin reseptöre bağlanma noktası oluşturduğunu gösterdi (8) (Tablo 1). Yine aynı grubun çalışması ile bu kez SARS-CoV2'nin nasıl bir farklılıkla daha enfeksiyöz etki gösterdiği açıklandı. SARS-CoV2 hotspot bölgedeki bilinen lizin

Tablo 1. 1255 amino asitten oluşan Spike (S) protein amino asit dizisi

MFIFLLFLTLTSGSDLDRCTTFDDVQAPNYTQHTSSMRGVYYPDEIFRSDTLYLTQDLFLPFYSNVTGFHTINHFTGNIP FKDGIYFAATEKSNVVRGWVFGSTMNNKSQSVIIINNSTNVVIRACNFELCDNPFPAVSKPMGTQHTMIFDNFAFNC TFEYISDAFSLDVSEKSGNFKHLREFVFNKDGFLYVYKGYQPIDVVRDLPSGFNTLKPFLPLGINITNFRAILTAFA QDIWGTSAAYFVGYLKPFTFMLKYDENGTTDAVDCSQNPLAELKCSVKSFEIDKGIYQTSNFRVVPSPGDVVRFPNP TNLCPFGVEFNATKFPVYAWERKKISNCVADYSVLNSTFFSTFKCYGVSATKLNLDLCSNVYADSLVVKGGDDVQ IAPGQTGVIAADYNYKLPDDFMGCVLAWNTRNIDATSTGNVNYKYRYLRHGKLRPFERDISNVPFSPDGKPCPTPPA LNCYWPLNDYGFYTTTGIGYQPYRVVLSFELLNAPATVCGPKLSTDLIKNQCWNFNFNGLTGTGVLTTPSSKRFQPF QQFGRDVSDFDTSVRDPKTSEILDISPSCSFGGVSVITPGTNASSEVAVLYQDVNCTDVSIAIHADQLTPAWRIYSTGNN VFQTQAGCLIGAHEVDTSYECDIPIGAGICASYHTVSLRSTSQKSIVAYTMSLGADSSIAYSNNTIAIPTNFSSITTEVM PVSMAKTSVDCNMYICGDSTECANLLQYGSFCTQLNRALSGLIAAEQDRNTREVFAQVKQMYKTPTLKYFGGFNFS QILPDPLKPTKRSFIEDLLFNKVTLADAGFMKQYGECLGDINARDLCAQKFNGLTVLPLLTDDMIAAYTAALVSGT ATAGWTFGAGAAALQIPFAMQAYRFNGIGVTVQNVLYENQKQIANQFNKAIQSILSTTTSTALGKLDVVDVQNA QALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRDLKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVYVQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVL GQSKRVDFCGKGYHLSFPAAPHGVVFLHVTYVPSQERNFTTAPAICHEGKAYFPREGVVFVNGTSWFITQRNF FSPQIITDNTFVSGNCDVVGIIINNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPDVLGDISGINASVVIQKEIDRLNE VAKNLNESLIDLQ ELGKYEYQYKWPWYVWLGFIAGLIAIVMTILLCCMTSCCSCLKGACSCGSCCKFDEDDSEPV LKGVKLHYT

Koyu renk ile belirtilen kısım; Reseptör-Bağlanma-Bölgesi (RBB) (306-527. amino asit bölgesi), altı çizili olarak ifade edilen kısım; Reseptör-Bağlanma Motifi (424-494. amino asit bölgesi)'nin bulunduğu kısmı göstermektedir (UniProt veri tabanından temin edilmiştir-UniProt ID:P59594).

amino asidi ile beraber dört farklı amino asidin daha (482-485 amino asit pozisyonundaki: Gli-Val-Glu-Gli) *hotspot* etkinlik ve hACE2 reseptör bağlanma noktasına daha yoğun bir ilgi oluşturduğu bildirildi. Yani *hotspot*-31 yapısı SARS-CoV2'de 493. pozisyon-daki glisin ve 455. pozisyondaki lösin amino asitlerine ve *hotspot*-353 ise 501. pozisyonda bulunan asparjin amino asitine karşılık gelmektedir (8,10). Ayrıca S proteinlerinin sebep olduğu bağlanma sonrasında membrana füzyon sürecinin de Influenza (H1N1) ile benzerlik gösterdiği ve reseptör bağlanmasını takip eden proteaz aktivitesinin gerektiği bildirilmiştir (S proteini 682-685. amino asit pozisyonu) (6,11,12). UniProt veri tabanındaki bilgilere göre S proteinlerinin amino asit dizisi için 41 farklı varyant (21 Nisan 2020 itibariyle) rapor edilmiş ve altı farklı varyantın sadece RBB'de yer alan "Reseptör Bağlanma Motifi" kısmında bulunduğu gösterilmiştir (424-494. amino asit bölgesi). Ayrıca bu varyantların (biri dışında) hACE2 reseptörüne olan bağlanma afinitesinin değiştiği bildirilmiştir (13).

Nükleokapsid (N) proteinleri

Virüsün zarf kısmı içerisinde bulunan N proteinleri, tek iplikli RNA'ya bağlı halde bulunurlar. SARS-CoV gibi virüslerde olduğu gibi N proteinleri antijenik yanıt için önem taşır ve serolojik testlerin tanısal etkinliği için kullanılmaktadır (14). N proteinleri viral genomun M proteinleri ile olan ilişkisinde görev alır (15). Stertz ve ark. 2007'de yaptıkları bir çalışma ile SARS-CoV enfeksiyonu için S proteini aracılığıyla başlayan membran füzyonu sonrasında; viral N proteinlerinin ERGIC ("*ER-Golgi Intermediate Compartment*") ve golgi çevresinde akümülyasyon sağladığı ve bu süreci enfeksiyonun başlamasından sonra üç saat kadar bir sürede tamamladığını bildirdiler. Bu sayede viral genom aktarılması sürecinin hızlı bir şekilde gerçekleştiği belirlenmiştir (UniProt ID:P59595) (15).

SARS-CoV ve -CoV2 genomlarının %76 benzerlik göstermesi sebebi ile viral genom aktarılması sürecinin de benzer şekilde gerçekleştiği öne sürülmektedir (16). UniProt veri tabanına göre SARS-CoV'un N proteininin 422 amino asitten oluştuğu ve aynı dizide dört farklı varyantın bulunduğu bildirilmiştir.

SARS-CoV2 için ise N protein dizisinin SARS-CoV'a %90 benzerlik taşıdığı gösterilmiştir (SARS-CoV2 *taxon identifier* ID: 2697049) (17).

Viral Protein Temelli Testler ve Uygulama Stratejileri

Antikor-antijen temelli testler, geçirilmiş ya da geçirilmekte olan viral enfeksiyon aşamalarının belirlenmesi için uygulanabilmektedir. Tespitin yapılabilmesi için antijen-antikor sisteminin tanımlanması olmazsa-olmaz bir durumdur.

İmmünglobülinler (Ig) antijene bağlanma görevi olan özgül moleküllerdir ve beş sınıfa ayrılır; IgA, IgE, IgD, IgG ve IgM. Genellikle hastalığın ilk günlerinde, viral enfeksiyonun başlangıcında IgM miktarı artış gösterir (ilk 1-2 gün, erken evre) ve 1-3 ay sonunda (bazen daha uzun) seviyesi neredeyse belirlenemez miktarda azalır. Doğal bağışıklığı ve/veya aşılanmayı takiben IgG seviyesi kanda birkaç gün içerisinde hızla artar ve çok daha uzun süre belirnebilecek seviyelerde kalmaya devam eder (18). IgG'nin kanda daha uzun süre seyretmesi serolojik testler için temel hedeftir. Fakat viral enfeksiyonlarda hem IgG'nin hem de IgM'nin beraber tespit edilmesi yapılan testin hassasiyetini (*sensitivity*), doğruluğunu (*accuracy*) ve spesifitesini (*specificity*) arttırmaktadır (19).

Serolojik testler beş grupta incelenebilir; Nötralizasyon Testi (NT), Hemagglütinasyon Önlenim (inhibisyon) Testi (HI), İmmünfloresan Assay (IFA), Enzim İmmunoassay (EIA) ve İmmün Blotlama (WB) (1).

Nötralizasyon, viral teşhiste kullanılan ilk test tipidir. Testin bileşenleri; örnek, antijen ve taşıyıcı bir sistemden oluşur. Testin uygulanabilmesi için iyi karakterize edilmiş virüs örneği ("*pre-titrated*") gerekmektedir. Taşıyıcı sistem aynı zamanda testin de uygulanacağı kısmı ifade eder. Belirli bir hücre hattı (*Raji*, *Vero* hücre hatları gibi) ve/veya deney hayvanı kullanılarak uygulanabilir (20). Test; örneğin belirli bir sıcaklıkta tutulması, devamında titrasyon yapılarak miktarı belirli virüs örneği ile karıştırılması ve taşıyıcı sisteme aktarılması aşamalarını içerir. Taşıyıcı sistemin titrasyon dozlarına bağlı sağ kalımı ve canlılığı gibi durumlar izlenerek, antikor miktarından

nötralizasyon-titrasyonu seçilir. Bu testin uzun sürmesi, deneyimli personel ve ekipman gerektirmesi gibi nedenlerden dolayı ile serolojik tanı testi olarak kullanımından ziyade araştırma/kit/aşı geliştirme gibi süreçlerde kullanılma oranı daha fazladır. Uzun yıllardır kullanılan bu teknik bazı virüs tiplerinin (flavivirus gibi) tespiti için halen kullanılmaktadır (21). SARS-CoV2 için nötralizasyon testleri S ve N proteinlerine karşı antikor/aşı geliştirilme aşamalarında kullanılmaktadır. Amanat ve ark., S proteinine karşı geliştirilen ve S proteinin tüm amino asit dizisine bağlanma kapasitesi olan antikorların yerine daha immünojenik bir bölge olan RBB 'ye özgü bağlanma gösteren antikorların kullandıkları ELISA ("Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay") yöntemi için daha hedefe yönelik olabileceğini bildirmişlerdir (22). Yalnızca bir çalışmada COVID-19 hasta örnekleri ile uygulanan nötralizasyon testi ile viral yükün örnek başına oran olacak hesaplanabileceği ve hastalığın seyrine göre takibinin yapılabileceği önerilmiştir (23).

HI testi, nötralizasyon testine benzer bir yöntemdir. Bazı virüsler doğal olarak eritrositlerin yüzey reseptörlerine bağlanarak aglütinasyona yol açarlar. Bu tarz virüslere karşı özgül antikor varlığının araştırılmasında "hemaglütinasyon önlenim" testi kullanılır. Bu yöntem basit ve kolay uygulanabilmesinin yanında, pahalı ekipman gerektirmemesi sebebiyle halen tercih edilmektedir (24). SARS-CoV2 için henüz bildirilen bir HI testi bulgusu bildirilmemiştir. Yakın zamanda Nisreen ve ark. tarafından MERS-CoV için geliştirilen bir HI testi bulunmaktadır (25).

IFA testi, IgG ve/veya IgM eşikli floresan işaretli konjuge edilmiş antikorların belirli bir dalga boyunda tespit edilmesine dayanmaktadır. Mikroskop altında gözlenen test sonucu, pozitif veya negatif olarak değerlendirildiğinden IFA testi için mutlaka kontrol grubu (pozitif ve negatif kontrol) kullanılması gerekmektedir. Test iki aşamadan oluşur; ilk aşama serum örneğinin cam slayda yayılması ve anti-IgG ve/veya IgM tipi antikor ile muamalesini ve ikinci aşama ise floresan görüntünün alınmasıdır (1). SARS-CoV gibi koronavirüsler için floresan işaretli antikorlar üretilmiş ve IFA testi için kullanılabilere-

ği gösterilmiştir (26). SARS-CoV2 için henüz spesifik ve IFA testinde kullanılabilir bir antikor bildirilmemiştir. SARS-CoV/MERS-CoV için kullanılan antikorlar (%76 oranında benzerlik sebebiyle) ile uygulanmış bir IFA testi de bildirilmemiştir.

EIA testleri çok geniş spektrumda kullanılan bir test tekniğidir. Dolaylı ("indirect"), yarışmalı ("competitive") veya çoklu ("multiplex") tiplerde, solid faz veya membran eşikli sistemlerle uygulanabilmektedir. Her testin kullanım amacına göre farklılıkları vardır. Bu farklılıklar test edilecek değişkene, uygulama sürecine ve tespit şekline bağlı olarak değişir. Birçok klinik viroloji laboratuvarında hem teşhis hem de enfeksiyon/aşılama/re-enfeksiyon gibi durumlarda optimize EIA testleri kullanılmaktadır (1, 6). SARS-CoV2 için bildirilen antikorların büyük kısmı ELISA (bir çeşit EIA testi) için kullanılmaya başlanmıştır (14).

WB, EIA testlerinden daha spesifik sonuç vermektedir fakat zaman alan ve uygun laboratuvar alt yapısı, deneyimli laboratuvar personeli gerektirdiği için zahmetli bir tekniktir. Protein örneğinin hazırlanması, elektroforez yöntemi ile büyüklüklerine göre ayrıştırılması ve sonrasında membran temelli bir sistem üzerinde uygun antijen/antikorların muamelesi ile belirlenebilmesi süreçlerini içermektedir. Bu testin uygulanmasında hasta örneği (antijen içeren serum örneği) ya da viral protein örneğinin kullanımı mümkündür (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) klinik viroloji laboratuvarlarında, retrovirüs enfeksiyonlarında ve HIV enfeksiyonlarında yalancı pozitifliğin önüne geçilmesi için, konfirmasyon amaçlı WB tekniğinin kullanımını önermektedir (27). Otomatize edilmiş sistemlerin üretilmesi ile hali hazırda ticari olarak viral proteinlerin aktarıldığı membranlar (*pre-loaded membrane strips*) kullanılabilir. SARS-CoV2 için üretilmekte olan antikorların bir kısmı WB için de çalışır durumdadır, fakat henüz rutin test tekniği olarak değerlendirilmemektedir (14). Finlandiyadaki ilk vakaya ait hasta örneğinden elde edilen viral proteinlerin WB ve IFA tekniği kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada, kullanılan antikorların S, N ve E proteinlerine bağlanabildiği ve

her iki tekniğin de enfeksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilceği bildirilmiştir (28).

Protein Temelli Koronavirüs Testleri

SARS-CoV2 için serolojik testler halen geliştirilme aşamasındadır. Zang ve ark., N proteinine özgü (protein Rp3, UniProt ID: Q3I5I7) ELISA testi ile COVID-19 hasta serumlarından IgG ve IgM pozitivitesini belirlediler. Kullanılan kitte bulunan antikorun diğer koronavirüs N proteini ile %90 benzerlik taşımasının yeterli sonucu verdiğini ve enfeksiyonun başlangıcından itibaren, beş gün içerisinde yapılan serum testi sonucunun RT-PCR yöntemiyle de doğrulandığı bildirilmiştir (29).

SARS-CoV için geliştirilen protein temelli serolojik test antijen ve antikorlarının, SARS-CoV2 testleri içinde kullanılabilceği Mart 2020'den itibaren yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (7). Viral yükün enfeksiyonun şiddetini değiştirmekte olduğu ve bazı durumlarda serolojik testleri verimsiz kıldığı da yapılan birkaç çalışma ile bildirilmiştir. Bu çalışmalardan birinde; viral yükün az veya orta seviyede bulunduğu hastalarda, serum IgG seviyelerinin daha yüksek olduğu ve yine aynı grup hastalarda serolojinin pozitif fakat RT-PCR sonucunun negatif olabileceğini göstermişlerdir (30). Zhao ve ark. ise, 173 COVID-19 pozitif hastaya ait 535 örnekten total antikor titrelerini belirlemiştir. Enfeksiyonun ilk iki haftasında alınmış örneklerin, total antikor miktarına göre IgG ve IgM titreleri sırasıyla %94 ve %79 olarak bildirilmiştir. Antikor temelli uygulanan ELISA testinin antikor titresine bağlı olarak klinik anlamda sınıflandırılmasının mümkün olduğunu iletilmişlerdir (31). Bu nedenle teşhis yerine, hastalık sürecinin takibi için serolojik testlerden yararlanılması önerilmektedir (32). Yine Wang To ve ark., serum IgG seviyelerinin erken enfeksiyon evresinde genellikle IgM'den fazla olduğu fakat bu farkın enfeksiyonun ilk haftasından sonra (çoğunlukla 5. günden sonra) değişebildiği ve serolojik testin hastalık seyir takibinde yetersiz kalabildiğini öne sürmüştür. Bu süreçte koronavirüs IgM eşikli serolojik test hassasiyetlerinin, IgG kitlerine göre daha az olmasının serolojik test sonucunu etkileyebileceği unutulmalıdır (30).

Antikor temelli testlerin daha geniş bir enfeksiyon süreci/takibi için kullanılması da önerilmektedir (7). Başka bir çalışmada SARS-CoV ve SARS-CoV2 pozitif hasta serum örneklerinde, S proteinine özgü antikor testi yapıldığında çapraz reaksiyon oluştuğu ve hali hazırda ticari olarak bulunan bu antikor kitlerinin kullanımının avantaj sağlayacağı belirtilmiştir (33). Diğer bir çalışmada ise C-reaktif protein ve D-dimer miktarının enfekte hastalarda anormal seviyede oluşunun da diğer bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini gösterilmiştir (34). Ticari olarak SARS-CoV2 için üretilen ve henüz validasyonları tamamlanmamış ya da tamamlanmak üzere olan ELISA kitlerinin değerlendirilmesi açısından yapılan bir çalışmada hasta serumlarındaki IgA ve IgG antikor titrelerinin hassasiyetleri ve farklılıkları belirlenmiştir. Bu ELISA kitinin S1 proteine bağlanacak şekilde tasarlandığı ve hastalığın seyrinde IgA'ya ait sonuçların anlamlı şekilde kit ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (35). Önerilen farklı parametrelerin hastalık seyri için değerlendirilmesi SARS-CoV2 serolojik testlerin enfeksiyon takibindeki özgünlüğü için önem taşıyacağı unutulmamalıdır.

SARS-CoV2 serolojik testlerine ek olarak hassasiyeti daha yüksek olacağı düşünülen farklı testler (örneğin; GICA ("Colloidal Gold Immunochromatographic Assay Kit") de önerilmektedir. Xiang ve ark. 63 COVID-19 pozitif hasta örneğini, önce IgG/IgM antikorları içeren ELISA ile test etmiş ve IgG için %82, IgM için %64 doğruluk ile kit hassasiyetinin %87 civarında olduğunu iletilmiştir. Aynı çalışma kapsamında GICA testi için 91 hasta örneğinin hassasiyet oranını IgG için %81 ve IgM için %57 ve doğruluk oranının %82 civarında olduğu gösterilmiştir. ELISA ile aralarında anlamlı fark gözlenmediği ve GICA olarak önerilen kitin kullanılabilceğini bildirmişlerdir (36). Diğer bir test, altın nanopartikül ile reseptör bağlanma motifi içeren S proteinine bağlı antijenin kullanıldığı bir testtir. Hali hazırda geniş spektrumlu antibiyotik ve RNA inhibitör tedavisi gören hastalarda (n=10) uygulanmış bu testin, enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde (15-30. gün) değerlendirildiği ve hastalığın mortalitesine ilişkin net bir öngörü

sağlamadığı iletilmiştir (37). Hızlı testlerin geliştirilmesinin özellikle asemptomatik hastaların taranmasında önem taşıyacağı belirtilmekle beraber, hastanın teşhis ya da tedaviye verdiği/vereceği yanıtın öngörülmesinde etkin olup olmayacağına dair yeterli veri henüz bulunmamaktadır.

Strip (=LIA (“line-immunoassay”) testler; membran temelli yatay (“lateral flow”) veya dikey (“vertical flow”) immunokromatografik sistem şeklinde uygulanmaktadır (38,39). Ticari olarak bulunan serolojik strip testlerinde, serum/idrar örneği özelleşmiş bir membrana bırakılır. Yatay sistemde antijen için iki alan hazırlanmıştır. İlk alanda altın-nanopartikül-antikor konjugatı ve ikinci alanda “capture” antikor bağlıdır. Örnek yatay sisteme konulmasıyla ilk altın-nanopartikül-antikor konjuge sistemine sonra oluşan kompleks, “capture” antikora bağlanır ve gözle görülebilen renk oluşumu sağlanır. Test kitlerinde; ilk çizgi, örneğin nanopartiküle bağlanması sırasında gözlenir ve ikinci çizgi ise antijen ile bağlanan nanopartikülün “capture” antikora bağlanması sonrasında oluşur. Test pozitif ise çift çizgi gözlenecektir. Bugüne kadar geliştirilen strip testleri IgG ve IgM tipi antikolar için farklı hassasiyet, doğruluk ve özgünlük ile bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle viral

testler için geliştirilen ve geliştirilmekte olan strip testleri, IgG/IgM bir arada olacak şekilde tasarlanmaktadır (7). Bunların dışında bildirilen ve protein temelli olmayan fakat strip yaklaşımını kullanan bir test tipi daha mevcuttur. MERS-CoV için 2018 yılında tasarlanan RT-LAMP-VF (“Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Technique and a Vertical Flow Visualization Strip”) testidir (40). Teşhis hedefli önerilen ve SARS-CoV2 için geliştirilmekte olan serolojik test tipleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

SONUÇ

SARS-CoV2 tanı ve tedavi sürecine ait yaklaşımlara ilişkin bilgiler hızla değişmekte ve sayısı artmaktadır. Hastalığın yayılma sürecinin; teşhis edilme hızından daha çabuk oluşu serolojik yönden tarama aşamasının, yavaş ilerlediğini düşündürmektedir. Fakat serolojik testlerin optimizasyonu ve standardizasyonu için zaman gerekmektedir. Üretildiği bildirilen kitlerle ilgili farklı hassasiyet ve doğrulukların bildirilmesi yerinde bir yaklaşım olmakla birlikte, daha fazla hastanın bu testler kapsamında değerlendirilmesi, bu teknolojinin optimize olmasını destekleyecektir. Klinik viroloji laboratuvarları, verilerin

Tablo 2. SARS-CoV2 için geliştirilme aşamasında olan serolojik tanı testleri

Kullanılan Teknoloji	Çalışılmış Örnek Sayısı*	Çalışılmış Örnek Tipi	Test Stratejisi	Ref.π
ELISA	96	Kan	Mikro-akışkan kaset tipi ELISA	(41)
ELISA	30	Serum	Kalorimetrik standart ELISA	(42)
Dijital ELISA	30	Serum	Dijital olarak elde edilen sayısal veri ile değerlendirilen ELISA	(43)
GICA	126	Serum	Colloidal altın kaplı, antikör kullanılarak uygulanan dikey tip strip testi	(36)
Manyetik biosensör	12	Serum	Hedeflenen protein molekülünün manyetik olarak ayrılması	(44)
Strip Test	117	Serum	Altın kaplı antikör sisteminin kolorimetrik değerlendirilmesi ile uygulanan membran bazlı yatay tip strip testi	(45)
DNA-eşlikli immunoassay	18	Serum	İndirekt olarak proteinin, DNA-altın nanopartikül konjugasyonu ile hedefin belirlenmesi	(46)
WB ve IFA	1	Hücre hattı	Hasta örneğinden elde edilen viral proteinin hücre hattına aktarılması ve lizatlarda S, N ve E proteinlerine bağlanan antikörler kullanarak belirlenmesi	(28)

*Çalışılmış örnek sayısı olarak 20 Nisan 2020 tarihine kadar olan çalışmalar ve örnek sayıları dahil edilmiştir. π; Referanslar test tekniğinin stratejisini ilk öneren çalışma açısından belirtilmiştir. Tekniğe yapılan atıf SARS-CoV2 pozitif örnek sayısı açısından değişkenlik gösterebilir.

değerlendirilmesi ve takip edilmesi gibi aşamalar için olgu sayısı arttıkça kılavuzlar geliştirebilecektir. Böylece serolojik test sistemlerinin otomasyonu aynı süreçte gelişme kaydedilebilecektir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- B.G.; Veri Toplama- B.G.; Veri Analizi/Yorumlama- B.G.; Yazı Taslağı- B.G.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- B.G.; Son Onay ve Sorumluluk- B.G.; Malzeme ve Teknik Destek- B.G.; Süpervizyon- B.G.

Author Contributions: Conception/Design of Study- B.G.; Data Acquisition- B.G.; Data Analysis/ Interpretation- B.G.; Drafting Manuscript- B.G.; Critical Revision of Manuscript- B.G.; Final Approval and Accountability- B.G.; Technical or Material Support- B.G.; Supervision- B.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Xia D WD, Preas C, Schnurr D. Serologic (Antibody Detection) Methods. In: Loeffelholz M HR, Young S, Pinsky B, editor. *Clinical Virology Manual*. 50 ed. Washington, DC: ASM Press; 2016. p. 105-16.
- Avivar C. Strategies for the successful implementation of viral laboratory automation. *Open Virol J*. 2012;6:115-21.
- EA JA, Jones IM. Membrane binding proteins of coronaviruses. *Future Virol*. 2019;14(4):275-86.
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020.
- Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):747-56.
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Communications*. 2020;11(1):1620.
- Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020.
- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020.
- Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020;162.
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
- Qian Z, Dominguez SR, Holmes KV. Role of the spike glycoprotein of human Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in virus entry and syncytia formation. *PLoS One*. 2013;8(10):e76469.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80 e8.
- Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005;24(8):1634-43.
- Infantino M, Damiani A, Gobbi FL, Grossi V, Lari B, Macchia D, et al. Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(4):203-10.

15. Stertz S, Reichelt M, Spiegel M, Kuri T, Martinez-Sobrido L, Garcia-Sastre A, et al. The intracellular sites of early replication and budding of SARS-coronavirus. *Virology*. 2007;361(2):304-15.
16. Cong Y, Ulasli M, Schepers H, Mauthe M, V'Kovski P, Kriegenburg F, et al. Nucleocapsid Protein Recruitment to Replication-Transcription Complexes Plays a Crucial Role in Coronaviral Life Cycle. *J Virol*. 2020;94(4).
17. Tilocca B, Soggiu A, Sanguinetti M, Musella V, Britti D, Bonizzi L, et al. Comparative computational analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. *Microbes Infect*. 2020.
18. Klimpel GR. Immune Defenses. In: th, Baron S, editors. *Medical Microbiology*. Galveston (TX)1996.
19. Basile AJ, Horiuchi K, Panella AJ, Laven J, Kosoy O, Lanciotti RS, et al. Multiplex Microsphere Immunoassays for the Detection of IgM and IgG to Arboviral Diseases. *PLOS ONE*. 2013;8(9):e75670.
20. Mukherjee S, Dowd KA, Manhart CJ, Ledgerwood JE, Durbin AP, Whitehead SS, et al. Mechanism and significance of cell type-dependent neutralization of flaviviruses. *J Virol*. 2014;88(13):7210-20.
21. Pierson TC, Fremont DH, Kuhn RJ, Diamond MS. Structural insights into the mechanisms of antibody-mediated neutralization of flavivirus infection: implications for vaccine development. *Cell Host Microbe*. 2008;4(3):229-38.
22. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmaier S, Nguyen T, Chromikova V, McMahon M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *medRxiv* April 16, 2020. DOI:10.1101/2020.03.17.20037713
23. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv*. March 08,2020: DOI: 10.1101/2020.03.05.20030502
24. Pedersen JC. Hemagglutination-inhibition assay for influenza virus subtype identification and the detection and quantitation of serum antibodies to influenza virus. *Methods Mol Biol*. 2014;1161:11-25.
25. Nisreen MAO, Ivy W, Wentao L, Corine HG, Elmoubasher ABAF, Mohammed A-H, et al. Serologic Detection of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Functional Antibodies. *Emerging Infectious Disease journal*. 2020;26(5):1024.
26. Wu HS, Chiu SC, Tseng TC, Lin SF, Lin JH, Hsu YH, et al. Serologic and molecular biologic methods for SARS-associated coronavirus infection, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):304-10.
27. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(4):249-53.
28. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Osterlund P, Hepojoki J, Ikonen N, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(11).
29. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):386-9.
30. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. March 23, 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
31. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28. pii: ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. [Epub ahead of print]

32. Health BSoP. Serology testing for COVID-19: Johns Hopkins Center for Health Security; 02/28/2020 [updated 02/21/2020. Available from: <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/COVID-19-fact-sheets/200228-Serology-testing-COVID.pdf>.
33. Lv H, Wu NC, Tsang OT-Y, Yuan M, Perera RAPM, Leung WS, et al. Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *bioRxiv*. March 17, 2020; DOI:2020.03.15.993097.
34. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. February 28, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
35. Nisreen MAO, Marcel AM, Wentao L, Chunyan W, Corine HG, Victor MC, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging Infectious Disease journal*. 2020;26(7).
36. Xiang J, Yan M, Li H, Liu T, Lin C, Huang S, et al. Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold- Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19). *medRxiv Marc 01, 2020*. DOI:2020.02.27.20028787.
37. Xu Y. Dynamic profile of severe or critical COVID-19 cases. *medRxiv*. March 20, 2020. DOI:2020.03.18.20038513.
38. Maclachlan D, Vogt P, Wu X, Rose L, Tyndall A, Hasler P. [Comparison between line immunoassay (LIA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the determination of antibodies to extractable nuclear antigens (ENA) with reference to other laboratory results and clinical features]. *Z Rheumatol*. 2002; 61(5): 534-44.
39. Schüpbach J, Bisset LR, Regenass S, Bürgisser P, Gorgievski M, Steffen I, et al. High specificity of line-immunoassay based algorithms for recent HIV-1 infection independent of viral subtype and stage of disease. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11(1):254.
40. Huang P, Wang H, Cao Z, Jin H, Chi H, Zhao J, et al. A Rapid and Specific Assay for the Detection of MERS-CoV. *Front Microbiol*. 2018;9:1101.
41. Laksanasopin T, Guo TW, Nayak S, Sridhara AA, Xie S, Olowookere OO, et al. A smartphone dongle for diagnosis of infectious diseases at the point of care. *Science Translational Medicine*. 2015;7(273):273re1.
42. Rowe T, Abernathy RA, Hu-Primmer J, Thompson WW, Lu X, Lim W, et al. Detection of Antibody to Avian Influenza A (H5N1) Virus in Human Serum by Using a Combination of Serologic Assays. *J Clin Microbiol* 1999; 37(4): 937.
43. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol* 2010;28(6):595-9.
44. Aytur T, Foley J, Anwar M, Boser B, Harris E, Beatty PR. A novel magnetic bead bioassay platform using a microchip-based sensor for infectious disease diagnosis. *J Immunol Methods*. 2006;314(1):21-9.
45. Bosch I, de Puig H, Hiley M, Carré-Camps M, Perdomo-Celis F, Narváez CF, et al. Rapid antigen tests for dengue virus serotypes and Zika virus in patient serum. *Sci Transl Med* 2017;9(409): eaa1589.
46. Thaxton CS, Elghanian R, Thomas AD, Stoeva SI, Lee J-S, Smith ND, et al. Nanoparticle-based bio-barcode assay redefines “undetectable” PSA and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(44):18437-42.



COVID-19 ve Çocuk

COVID-19 and Child

Mehpare Sarı Yanartaş¹ , Selda Hançerli Törün¹ 

ÖZ

Yeni Koronavirüs 2019 hastalığı Betakoronavirus ailesinden şiddetli akut solunum yetmezliği koronavirus 2 (COVID-19) virüsünden kaynaklanmaktadır. COVID-19 hastalığı Çin, Wuhan'da büyük bir grup hastada görülen akut solunum yolu yetmezliği sendromu ile belirlenmiştir. Koronavirüsler fareleri, tavukları, hindileri, domuzları, köpekleri, kedileri, yarasaları, tavşanları, atları, sığırları ve insanları içine alan geniş birçok konak grubundan izole edilmiştir. İnsanlardaki CoV'un ana bulaş şekilleri damlacık enfeksiyonu, aerosolizasyon ve enfeksiyon nakletme özelliği olan eşyalarlardır. Virüsün gebelikte anneden bebeğe geçip geçmediği belirsizdir. Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. İnsanlarda koronavirus enfeksiyonu asemptomatik olabileceği gibi ağır akut solunum sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Hastanede yatış gereken hastaların çoğunlukla bir yaş altı süt çocuğu olduğu ve eşlik eden hastalıklar olarak da çoğunlukla kronik akciğer hastalığı (astım), kardiyovasküler hastalık ve immünsüprese çocuklar olduğu tespit edilmiştir. Belirlenen kötü prognostik kriterler; lenfosit sayısı <800/µl veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer>1000 ng/ml'dir. Bilgisayarlı Tomografi tanı koymada veya ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. COVID-19 pnömonisinin tipik radyolojik bulguları interstisyel inflamasyon, yaygın konsolidasyon, tek taraflı veya bilateral yamasal tutulum ve buzlu cam opasiteleridir. Periferik ve subpleval tutulum olabilir. Büyük bir RNA'ya sahip olması, tekrarlayan kısımları fazla olması ve farklı türlerde farklı reseptörleri kullanması nedeni ile virüsü bloke etmek tedavinin en kısıtlayıcı noktalarındadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, çocuk

ABSTRACT

The novel Coronavirus disease 2019 is originated from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19), which is a member of Betacoronavirus. COVID-19 was detected in large group of patients with acute respiratory failure syndrome in Wuhan, China in December 2019. Coronaviruses were isolated from several hosts including mice, chickens, pigs, dogs, cats, bats, rabbits, horses, cattle and humans. The virus may be transmitted by droplet, aerosolization and contact. Whether the transition of virus from mother to baby during pregnancy is uncertain. Common symptoms of infection are fever, cough, and dyspnea. The severity of disease could differentiate from asymptomatic to severe acute respiratory syndrome. The patients indicated for hospitalization are under one year old infants or children with chronic lung disease (asthma), cardiovascular disease and immunosuppressed children. Poor prognostic criteria are determined as; lymphocyte count is <800 / µl or CRP> 40 mg / l or ferritin > 500ng / ml or D-Dimer > 1000 ng / ml. Computed tomography may be helpful for making diagnosis and differential diagnosis. Typical radiological signs of COVID-19 pneumonia are interstitial inflammation, widespread consolidation, unilateral or bilateral patchy involvement, ground-glass opacities. There may be peripheral and subpleural involvement. Blocking the virus is one of the most restrictive points of treatment due to its large RNA, several repetitive parts, and usage of different receptors in different types.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, child

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: M.S.Y. 0000-0002-7035-6673;
S.H.T. 0000-0002-3216-2413

Sorumlu yazar/Corresponding author:
Selda Hançerli Törün, İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: seldahancerli@gmail.com

Başvuru/Submitted: 20.04.2020
Kabul/Accepted: 28.04.2020

Atıf/Citation: Sari Yanartaş M, Hancerli Torun S. COVID-19 and Child. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S40-S48. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0005>



Giriş

Yeni Koronavirüs ilk defa Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrindeki deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir markette çalışan 4 kişide ve aynı günlerde bu marketi ziyaret eden çok sayıda kişide akut solunum yetmezliği sendromu tespit edildiğinin açıklanmasıyla saptanmıştır. Hastalardan alınan örneklerin incelenmesi sonucunda 7 Ocak'ta, hastalığa neden olan virüsün Koronavirüs ailesinden olduğu anlaşılmış ve virüse Yeni Koronavirüs 2019 (2019-nCoV) adı verilmiştir. Yeni Koronavirüs resmi olarak SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, yol açtığı hastalığın adı COVID-19 olarak belirlenmiştir.

Tüm dünyada COVID-19 hızlıca yayılmış ve 12 Nisan itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre bir milyondan fazla insan etkilenmiş ve yaklaşık yüzbin kişi bu sebeple vefat etmiştir. Yayınlanan ilk verilere göre bu pandemide çocuklar Çin'de %2,2, İtalya'da %1.2, Amerika Birleşik Devletleri'nde %1.7 oranında daha az oranda etkilendiği ortaya konmuştur. Bu yazıda epidemiyoloji ve çocukluk çağında COVID-19 güncel bilgiler ışığında ele alınacaktır.

Epidemiyoloji;

Koronavirüsler (CoV), 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.

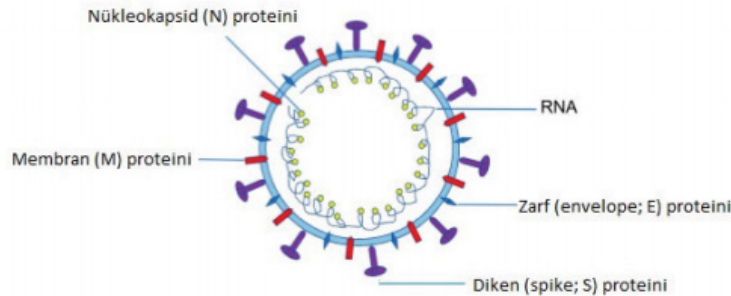
CoV, *Coronaviridae* familyası içerisindeki *Coronavirüs* cinsine dâhildirler ve 27-32 kb'lık pozitif-zincir RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir. CoV'ler tüm RNA virüsleri içerisinde genom yapısı en iyi bilinen virüslerdir (Şekil 1). Tüm CoV'ler pleomor-

fiktir, yumru şeklinde peplomerlerden oluşan bir taç (corona) ihtiva ederler.

CoV'ler konak yelpazesinin ve hastalık tablolarının değişmesine yol açan yüksek mutasyon oranına sahiptirler. Fareleri, tavukları, hindileri, domuzları, köpekleri, kedileri, yarasaları, tavşanları, atları, sığırları ve insanları içine alan geniş bir konak grubundan izole edilmişlerdir.

İnsanlardaki CoV ana bulaşma şekilleri damlacık enfeksiyonu, aerosolizasyon ve enfeksiyon nakletme özelliği olan eşyalarladır. SARS ilk olarak 2002 yılında Çin'in bir şehri olan Guangdong'da "enfeksiyöz atipik pnömoni" olarak isimlendirildi ve Peiris ve arkadaşları tarafından Hong Kong Üniversitesi'nde tanımlandı. Viral genomu ilk olarak Kanada'da Vancouver Üniversitesi'nde üç hafta içerisinde sekanslandı. Altı ay içerisinde 29 ülkeye yayılarak 8098 kişiyi enfekte etti ve 774'ünün ölümüne sebep oldu. Bu salgın dünya çapında toplum sağlığında ve ekonomide tahminen 100 milyar dolar kayba neden oldu. SARS 1980'lerde HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ortaya çıkmasından bu yana tıbbi virolojideki en önemli olay kabul edilmiştir.

Haziran 2012'de şiddetli akciğer hastalığından ölen bir Suudi erkek hastada Ortadoğu solunum sendromu (Middle East Respiratory Syndrome; MERS)na yol açan yeni bir koronavirüs türü tanımlanmıştır. 2012'den 29 Şubat 2020'ye kadar, dünya genelinde Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen laboratuvarca doğrulanmış toplam MERS-CoV vaka sayısı 871'i ölüm olmak üzere 2.533'tür. MERS-CoV'la enfekte olmak, insanlarda yüksek ölüm oranları ile sonuçlanan ciddi hastalıklara sebep olmaktadır. Enfekte tek hörgüçlü develerle doğrudan veya dolaylı yakın temas, insan enfeksiyonlarının kayna-



Şekil 1. Koronavirüsün yapısı²⁶

ğidir ve enfeksiyonun insandan insana bulaşabildiği görülmüştür. Şimdiye kadar, gözlemlenmiş süreklilik arz etmeyen insandan insana bulaşmalar çoğunlukla sağlık tesislerinde meydana gelmiştir. MERS-CoV'un diyabet, böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve immün sistemi baskılanmış kişilerde daha ciddi hastalıklara yol açtığı anlaşılmıştır. Bu nedenle DSÖ, virüslerin potansiyel olarak dolaşımında olduğu bilinen çiftlikleri, pazarları veya ahır alanlarını ziyaret ederken hayvanlarla, özellikle tek hörgüçlü develerle yakın temastan kaçınılmalı uyarısını vermiştir. Bununla birlikte hayvanlara dokunmadan önce ve sonra düzenli olarak el yıkama ve hasta hayvanlarla temastan kaçınma gibi genel hijyen önlemlerine uyulması, gıda hijyeni uygulamaları dikkate alınmalıdır. İnsanlar çığ deve sütü veya deve idrarı içmekten veya düzgün pişmemiş et yemekten kaçınılmalı bilgilendirmelerinde bulunulmuştur.

Aradan uzun bir süre geçmeden 31 Aralık 2019'da DSÖ Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. İlk kaybedilen vaka 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilen, 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. İlerleyen günlerde ölen vaka bildiren ülkelerin sayısı giderek arttığı gibi Şubat ayı sonlarında yerli bulaşın yaşandığı ülkeler ortaya çıkmaya başlamıştır. Mart 2020 başı itibarıyla Çin'de salgının hızı yavaşlarken, İran, Kore Cumhuriyeti (Güney Kore) ve İtalya'da COVID-19 vakaları ve buna bağlı ölümler hızla artmaktadır. DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir.

Klinik

İnsan CoV'leri soğuk algınlığının rinovirüsten sonra en sık 2. etkenidir. Ayrıca OC43 ve 229E 3-4 yılda bir ortaya çıkan salgınlardaki solunum yolu enfeksiyonlarının %5-30'unun sebebidir. Öksürük ile beraber soğuk algınlığı, burun akıntısı ve ateşten, bronşiyolit ya da pnömoni ile birlikte ASYE'ye kadar değişen bir yelpazede semptom ve bulgulara neden

olabilirler. Son verilerin 229 E'nin sert yüzeylerde kurduğunda 3 saate kadar ve oda ısısındaki salin solüsyonunda 6 güne kadar canlı kalabildiğinin gösterilmesi enfeksiyon kontrol uzmanlarının endişe duymasına neden olmuştur.

2019-nCoV esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bulaştırıcı olabilmektedir. Ayrıca virüsün plastik yüzeylerde 5 gün, kağıtta 4-5 gün, cam yüzeylerde 4 gün, alüminyum yüzeylerde 2-8 saat, cerrahi eldivenlerde 8 saat, çelik yüzeylerde 48 saat, ahşap yüzeylerde 4 gün kalabildiği gösterilmiş olduğundan temas ile bulaş açısından dikkatli olunmalıdır.

SARS'a bağlı ölüm raporu ilk olarak pnömoni tablosu görülen bir lokanta şefine aittir. SARS-CoV'nin doğal seyri günümüzde birkaç çalışma ile ortaya konmuştur. Başlangıç semptomları belli belirsiz ve tipik üst solunum yolu viral enfeksiyonu semptomlarıdır. Öksürük ve hafif ateş birkaç gün içerisinde hızla hastaneye yatmayı ve mekanik ventilasyonu gerektiren ağır pnömoni tablosuna dönüşür. Ateş, halsizlik, lenfopeni ve yükselmiş karaciğer enzimleri ile beraber sıklıkla PA-Akciğer grafisinde yaygın infiltratlar ve konsolidasyon ortaya çıkar. Kantitatif PCR çalışmaları viral yükün alt solunum yolunda yüksek fakat üst solunum yolunda düşük olduğunu göstermiştir. Üst solunum yolundaki ve dışkıdaki viral yük ilk 4 günde düşüktür ve hastalığın 10. günü civarında pik yapar. Bu durum semptomların başlamasından hemen sonra pik yaptığı bilinen influenza gibi diğer solunum yolu viral enfeksiyonlarından zıt bir durumdur. SARS-CoV enfeksiyonunun bu alışılmadık durumu hastalığın başlangıcındaki düşük bulaş riskini ve bazı ülkelerdeki salgınlara neden birkaç vaka ile sınırlı olduğunu açıklayabilir. Daha önemlisi bu durum hastalığın erken evrelerinde toplanan nazofarengeal örneklerde RT-PCR testlerinin duyarlılıklarının neden düşük olduğunu açıklar. Hastalığın şiddeti

ve mortalitesi yaş ile ilişkilidir. En yüksek mortalite oranları 65 yaş üstünde görülürken (%53) en düşük oranlar 0-24 yaş grubunda görülmektedir. SARS'a yakalanan çocuklar nadiren yoğun bakıma ihtiyaç duymaktadırlar .

Çin'deki COVID olguların incelendiğinde salgının erken dönemine çocuk olguların sayısında artış olduğunu vurgulamaktadırlar. Dong ve arkalarının 2135 COVID çocuk olgusunun inceledikleri bir çalışmada ortalama yaş 7 (2-13) olduğunu; asemptomatik ve hafif vakaların çoğunlukta olduğunu; tüm çocuklar arasında %5,8 oranında akut solunum yetersizliği, ensefalopati, miyokardiyal hasar, koagülasyon disfonksiyonu ve akut böbrek hasarı gibi ciddi olguların olduğunu belirtmektedirler. Yazarlar bu yazıda 2019-nCoV ile SARS-CoV arasındaki aminoasit benzerliğini ve Angiotensin converting enzyme II (ACE2)'in hem SARS hem de COVID'de reseptör görevi olduğunu bildirerek bu reseptörün çocuklarda olgunlaşmasının olmadığı için çocuklarda ciddi semptomların düşük oranda görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Özellikle bir yaş altı %10,2 oranında ciddi vakaların görüldüğünü ve bu yaştaki çocuk vakalara dikkat edilmesini vurgulamaktadırlar.

Nüfusunun %22'sinin 18 yaş altı çocukların oluşturduğu Amerika Birleşik Devletler'inde hastalık önleme merkezinin nisan başı yayınladığı yazıda, tüm olgular arasında %1.7 oranında COVID olan çocuk olgu bildirilmiştir. Bu çocukların %73'ünde ateş, öksürük, nefes almada güçlük yakınması olduğu, ortalama yaşın 11 olduğu ancak %32 oranında 15-17 yaş arasında kümeleştiği bildirilmektedir. Hastanede yatış gereken hastaların bir yaş altı süt çocuğu olduğu ve eşlik eden hastalıklar olarak da çoğunlukla kronik akciğer hastalığı (astım), kardiyovasküler hastalık ve immünsüprese çocuklar olduğu tespit edilmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında hafif ya da asemptomatik bulgulara sahip olan çocukların hastalığın daha büyük risk olduğu ileri yaştaki kişilere bulaştırılmasında kaynak olabileceği ve çocukların izolasyonunun önemini ortaya konmaktadır. Toplumsal virüs bulaşında çocuklar önemli rolü oynamaktadır. Veriler çocukların nazofaringeal taşıyıcılık da dahil olmak üzere daha çok üst solunum yolunda virüsü

taşıdıklarını göstermiştir. Tanı sonrası virüsün gayta ile birkaç hafta süreli fekal yayılımı da olacağından özellikle tuvalet eğitimi almamış sütçocukları ve çocuklarda bulaş fekal-oral geçişle mümkün olabilmektedir. Nazal sekresyonlar ve gayta ile uzamış virüs yayılımı okulda, evde ve bakım evlerinde virüsün toplumsal yayılmasında etkilidir.

Enfeksiyonun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş öksürük ve dispnedir. Asemptomatik vakaların da olması nedeniyle hafif seyirli olabileceği düşünülmekle beraber, insanlarda korona virüsün neden olduğu hastalık spektrumu ağır akut solunum sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. 2143 çocuk hastanın ele alındığı bir çalışmada çocuk hastalar klinik özellikler şu şekilde özetlenmiştir;

1. Asemptomatik enfeksiyon: Herhangi bir klinik belirti ve bulgusu olmayan, 2019-nCoV nükleik asit testi pozitif olan hastalar
2. Hafif semptomatik: Ateş, yorgunluk, kas ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, burun akıntısı ve hapsirme gibi akut üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olup, fizik muayenesinde solunum sistemi dinleme bulgusu olmayan hastalar veya ateş olmayıp sadece bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi sindirim semptomları olan hastalar
3. Orta: Pnömoni, sık ateş ve öksürük, çoğunlukla kuru öksürük, ardından prodiktif öksürük görülen ancak nefes darlığı gibi belirgin bir hipoksemisi olmayan hastalar veya klinik belirti ve bulgu olmayıp, sadece Toraks BT'sinde lezyonları görülen hastalar.
4. Ağır: Ateş ve öksürük gibi erken solunum semptomlarına ishal gibi gastrointestinal semptomların eşlik ettiği ve yaklaşık 1 hafta içinde hastalığın progrese olup dispne ve hipoksinin görüldüğü vakalar,
5. Kritik: Hastalığın hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) veya solunum yetmezliğine ilerlediği ve şok, ensefalopati, kalp yetmezliği, pıhtılaşma disfonksiyonu ve akut böbrek hasarı gibi organ disfonksiyonlarının görüldüğü hastalar. Gebelikte anneden bebeğe vertikal yolla geçiş olduğu görüşü şüphelidir. Bunun en önemli örneği

vertikal bulaşla hasta olan SARS veya MERS yenidoğan olgularının olmamasıdır. Ayrıca enfekte anneden doğan bebeklerin SARS-CoV-2 testi incelemesinde amniyon sıvısı, kord kanı, yenidoğanın boğaz sürüntü örneği, anne sütü örneklerinde virüse rastlanmaması bu bilgiyi desteklemektedir. SARS-CoV-2 çocuklarda ve yenidoğanlarda asemptomatik enfeksiyondan ciddi solunum sıkıntısına kadar giden farklı klinik tablolara yol açabilmektedir.

Çocuklarda 16 Şubat 2020'ye kadar olan yayınlar incelendiğinde ölüm rapor edilmemiş; Koronavirüs hastalığı olan 3 yenidoğan bildirilmiştir.

- İlki 17 günlük ateş, öksürük, kusma ile başvuran ve evdeki hizmetçilerinde virüs saptanan, sonrasında annesinde virüs saptanan bir yenidoğan
- İkinci yenidoğan, annesi enfekte olan ve 5 günlükken ateş ile bulgu veren bir olgu
- Üçüncü yenidoğan ise annesi enfekte olan, semptomu olmayan ancak doğumdan 30 saat sonra viral nükleik asit testi pozitif saptanan bir olgudur.

Koronavirüs hastalığında yenidoğan bebeklerde nefes almakta güçlük, kusma, öksürük ve ateş sık görülmektedir. Şu ana kadar tanı alan yenidoğan olgularının yaşamsal bulguları stabil olup, hiçbirinde acil durum gelişmemiştir. Kesin tanı veya şüpheli COVID-19 tanısı olan anneden doğan bebek ile yakın temasta olan, resüsitasyon yapan yenidoğan uzmanlarının koruyucu ekipman (bone, koruyucu eldiven, N95 maske, önlük gibi) kullanması gerekmektedir. Annenin SARS-CoV-2 pozitif gelmesi durumunda yenidoğan izole edilmeli ve SARS-CoV-2 testi yapılmalıdır. COVID-19 saptanan yenidoğanlar negatif basınçlı odalarda veya yüksek etkili partikülleri filtre eden hava filtreli odalarda izlenmelidir. Bu odalara ziyarete izin verilmemelidir.

Çin'den yayınlanan en geniş seride, hastaların %81'inde hastalığın hafif semptomlarla seyrettiği ve bu grupta mortalitenin %2,3 olduğu; hastaların yaklaşık %5'inde ise solunum yetmezliği, septik şok ve multi-organ yetmezliği gibi komplikasyonlarla şiddetli seyrettiği ve bu hastaların yarısının öldüğü bildirilmiştir. Bu yazıda COVID-19 hastalarında tanı ve tedavi yönetimi için 3 aşamalı standardize bir evreleme sistemi önerilmiştir;

Evre 1 (Hafif) – Erken dönem, Viremi dönemi;

Bu aşamada SARS-CoV-2 primer olarak solunum sisteminindedir ve çoğalmaktadır. Tıpkı SARS-CoV gibi SARS-CoV-2 de hücreye giriş için ACE 2 reseptörünü kullanır. Bu reseptörler ağırlıklı olarak akciğer, ince barsak ve vasküler endotel hücrelerinde bulunur. Bu evre sıklıkla öksürük, halsizlik ve ateş gibi spesifik olmayan semptomlarla seyreder. Bu aşamada tanı solunum yolu örneğinden PCR, serumdan SARS-CoV-2 IgG, IgM, görüntüleme ve laboratuvar testleri ile konulur. Tam kan sayımında lenfopeni ve nötrofil ön plandadır.

Evre 2 (Orta şiddetli) – Pulmoner dönem;

Bu evrede lokalize enflamasyon ve viral devam ettiği ileri sürülmektedir. Klinikte öksürük, ateş ve hipoksi (hipoksi: PaO₂/FiO₂<300) ile seyredabilen viral pnömoni tablosu hakimdir. Akciğer görüntülemesinde bilateral infiltrasyonlar ve buzlu cam görüntüsü izlenir. Lenfopeni, transaminazlar ve sistemik inflamatuvar belirteçleri yükselir. Serum prokalsitonin değerlerinde yükselme beklenmez.

Evre 3 (Şiddetli) – Sistemik İnflamasyon;

Bu dönemde sistemik hiper-inflamasyonun geliştiği ileri sürülmektedir. Çalışmalarda ağır seyreden hastalarda IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, makrofaj sitümüle edici faktör1α (MSP 1α), TNF-α, CRP, ferritin, D-Dimer, troponin ve NT-proBNP düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu evrede şok, solunum yetmezliği, kardiyopulmoner kollaps, multi-organ tutulumu gelişebilir. Tedavide multi organ yetmezliği gelişmeden önce, sistemik inflamasyonu baskılamak amacıyla immün-modülatör ajanlar kullanılabilir. Bu aşamada tosilizumab (IL-6 inhibitörü), anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) gibi ajanlarla birlikte kortikosteroidler kullanılabilir. Yine IVIG bu hiperinflamatuvar süreçte uygulanabilecek tedavi seçeneklerinden biridir. Bu evrede klinik seyir ağır ve prognoz kötüdür dolayısıyla bu evrenin erken tanınması ve tedavisi kritik öneme sahiptir.

Laboratuvar

Hasta çocuk vakalardan tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, AST, ALT, total bilirubin, LDH, CPK, D-Dimer, troponin, C-reaktif

protein değerleri hekimin uygun gördüğü durumlarda istenebilir. Erişkin çalışmalardan elde edilen bulgulara göre kötü prognostik kriterler; lenfosit sayısı <800/µl veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer>1000 ng/ml'dir¹⁸.

Henry ve arkadaşların CoV hastalığı olan çocuklarda laboratuvar anormalliklerini inceledikleri bir makalede çocukların %69,6'sında lökosit sayımı normal; %15,2'inde lökositoz ve %15,2'sinde lökopeni saptanmıştır. Erişkin çalışmalarında kritik hastaların %80'inde, hafif olguların %25'inde lenfopeni olduğunu bildirilmiş ve hastalığın seyri ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Çocuklarda belirgin lenfopeni saptanamamasının nedeni yazarlar tarafından ağır olguların az görülmesi olabileceği düşünülmüştür.

COVID-19 hastalarında Bilgisayarlı Tomografi gibi radyolojik tetkikler tanı testi olmamasına rağmen tanıda ve ayırıcı tanıda yardımcı olabilmektedir. COVID-19 pnömonisinin tipik radyolojik bulguları interstisyel inflamasyon ve yaygın konsolidasyon olarak bildirilmiştir. Çocuklarda tek taraflı veya bilateral yamasal tutulum veya buzlu cam opasiteleri görülür. Periferik ve subplevral tutulum olabilir. Buzlu cam genellikle ilk günlerde görülür ve sonraki günlerde konsolidasyona ilerleyebilir. Lenfadenopati genellikle görülmez ve plevral efüzyon nadirdir. Genel olarak, toraks BT'nin normal olması COVID-19'u dışlama- da yardımcıdır.

Wuhan Çocuk Hastanesinde 23 Ocak-8 Şubat tarihleri arasında faringeal sürüntü ile COVID-19 nükleik asit testi ile doğrulanan COVID - 19 enfeksiyonu olan 20 pediyatrik hastanın, toraks BT'lerinin incelendiği bir çalışmada olguların %60'ında buzlu cam opasiteleri, %50'sinde halo bulgusu olduğu saptanmıştır. Yine yazarlar tarafından pnömoni genellikle hafif seyirli olduğu için ve toraks BT'nin akciğer lezyonlarının değişikliklerini takip etmek ve değerlendirmek için etkili bir araç olarak subplevral zemin-buzlu cam opasitelerinde ve çevre halo ile konsolidasyonlarda karakteristik değişiklikler gösterebileceği vurgulanmıştır.

Tedavi

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamak-

tadır. Tedavi seçeneklerinin, randomize kontrollü çalışmalar çerçevesinde ve diğer bilimsel araştırmalar ile elde edilen bilgilere dayalı kullanımının, daha akılcı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle, etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır. Viral enfeksiyonların genelinde olduğu gibi, SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin erken başlanmasıyla daha yararlı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, çocuklarda ilaçların olası yan etkileri de tedavi kararı verirken göz önüne alınmalıdır. Bugün için çocukluk çağında tedavi her bir hasta için ayrı değerlendirilmeli ve olası ağır vakalarda planlanmalıdır (Tablo 1).

COVID erken evrede kullanılan antiviral etkili ilaçlar tedavilerin belkemiğini oluşturmaktadır. Bu antiviraller içerisinde hücre kültüründe SARS-CoV-2 replikasyonunun inhibisyonundaki etkinliği test edilen iki ilaç umut verici etki göstermiştir. Ebola virüsü enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilen deneysel bir ilaç olan 'remdesivir (GS-5734)'; ve sıtma ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan 'klorokin (CQ)'. Güncel yayınlar ışığında aday antiviraller ve etki mekanizmalarını özetlemek gerekirse,;

- TMPRSS2 inhibisyonu yaparak hücre girişini önleme mekanizması: "camostat mesilat"
- S proteinin/ACE hedef alarak membran füzyon inhibisyonu ile " arbidol"
- Viral girişi endositozu engelleyerek "hidroksiklorokin"
- Proteaz inhibitörü etkisiyle "lopinavir, darunavir"
- RNA bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu ile ribavirin, remdesivir, favipiravir".

SARS-CoV-2 bir RNA virüsüdür ve hücreye girdikten sonra kendi RNA polimerazı ile protein sentezi gerçekleştirmektedir. Büyük bir RNA genomuna sahip olduğu ve tekrarlayan kısımları fazla olduğu için bir basamakta virüsü bloke etmek tedavinin en kısıtlayıcı noktalarındandır. Ayrıca farklı türlerin

Tablo 1. Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek İlaçların Dozları¹⁸

İlaç Adı	Günlük çocuk dozu ve uygulama yolu	Tedavi Süresi (gün)
İlk Tercih		
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	İlk gün 6.5 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat; ilk gün maksimum doz: 400 mg/doz; devamında 2-5. günlerde 3.25 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat: maksimum doz 200 mg/doz	5 gün
±		
Azitromisin 200 mg/5 ml süsp 500mg tb ²	1-5 ay çocuklar 10mg/kg/doz (maks doz 500mg/doz) > 6 ay çocuklar ve adölesanlar 10mg/kg ilk gün tek doz (maks doz 500 mg/doz). Devamında 5 mg/kg günde tek doz 2-5 gün boyunca (maks doz 250 mg/doz) toplam 5 gün	5 gün
İlerleme Durumunda veya Alternatif Tedavi		
Lopinavir 250 mg/ ritonavir 50mg tablet ²	14 gün - 6 ay arası çocuklarda: Lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID 6 ay - 18 yaş arası: 15-25 kg: 200 mg-50 mg PO BID 26-35 kg: 300 mg-75 mg PO BID >35 kg: 400 mg-100 mg PO BID	10-14 gün
Yoğun bakım ünitesine yatan, destek tedavilerine rağmen organ fonksiyonları bozulmaya devam eden kesin COVID-19 tanısı konulmuş hastalarda antiviral tedaviye ek öneriler; MAS ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda rehberin yoğun bakımda tedavi bölümüne başvurunuz.		

farklı reseptörleri kullanması, hücreye girişinde farklı yolları kullanmasının antivirallerin etkisini azalttığı düşünülmektedir.

Hastalığın ileri evresinde immun cevabın aktiflendiği dönemde IL-6 inhibisyonu yapan tocilizumab gibi ajanlar da makrofaj aktivasyon sendromunun tedavisinde önerilmektedir.

Bu tedavilerin yanısıra ko-enfeksiyonların tedavisinde antibiyotik, venöz tromboz profilaksisinde anti-koagülanlar da destek tedavilerine eklenmesinde görüş birliği oluşmuştur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- M.S.Y., S.H.T.; Yazı Taslağı- M.S.Y., S.H.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.S.Y., S.H.T.; Son Onay ve Sorumluluk- M.S.Y., S.H.T.; Süpervizyon- S.H.T.

Author Contributions: Conception/Design of Study- M.S.Y., S.H.T.; Drafting Manuscript- M.S.Y., S.H.T.; Critical Revision of Manuscript- M.S.Y., S.H.T.; Final Approval and Accountability- M.S.Y., S.H.T.; Supervision- S.H.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.

2. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID19): situation report erişim: <https://who.sprinkl.com/> 12.Nisan 2020
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention external icon. *JAMA*. Published online: February 24, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
4. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
5. Poutanen S, Low B, Henry S, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995-2005.
6. World Health Organization. 21 April 2004 Summary of probable SARS cases with onset of illness from Nov 2002 to July 2003. erişim: <http://www.who.int/csr/sars/country/en/> Şubat 2013.
7. Suudi Arabistan'da orta doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-COV) <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/HaberDetayi/2322> erişim:12.04.2020
8. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia Emergencies preparedness, response Disease Outbreak News (DONs) Erişim: <https://www.who.int/csr/don/08-april-2020-mers-saudi-arabia/en/> erişim:12.04.2020
9. Vallet S, Gagneur P, Talbot M, et al. Detection of human coronavirus 229E in nasal specimens in large scale studies using an RT-PCR. *Mol Cell Probes* 2004;18:75-80.
10. Vabret T, Mourez S, Gouren J, et al. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy. *Clin Infect Dis* 2003;36:985-9.
11. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. 2020;104(3):246-51 doi:10.1016/j.jhin.2020.01.022
12. Hon L, Leung W, Cheng P, et al. Clinical presentation and outcome of SARS in children *Lancet* 2004;361:1701-3.
13. Yuanyuan Dong, Xi Mo, Yabin Hu, Xin Qi, Fan Jiang, Zhongyi Jiang, Shilu Tong. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702
14. CDC COVID-19 Response Team, Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report Weekly 2020;69(14):422-6
15. 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. 2020 Mar 16. pii: e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. [Epub ahead of print]
16. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020;1-4 doi: 10.1002/jmv.25740.
17. Siddiqi HK., Mehra MR. COVID-19 Illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal, *journal of heart and lung transplantation* (2020), PMID: PMC7118652 [Epub ahead of print] doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
18. Henry BM, Lippia G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0272. [Epub ahead of print]
19. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults [published online ahead of print, *Pediatric Pulmonology* 2020;55:1169–74 . DOI: 10.1002/ppul.24718
20. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19(sars-cov-2 enfeksiyonu) rehberi. 12 Nisan 2020, Ankara

21. Wu J., Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B. et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020 doi: 10.1111/joim.13063. [Epub ahead of print]
22. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
23. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
24. Zhou D., Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020 Mar 20. doi:10.1093/jac/dkaa114
25. Gautret P, Lagier JC., Parola P., Hoang VT. et.al Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. . *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]
26. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses.* 2019 Jan 14;11(1).



COVID-19 ve Hemofagositik Lenfohistiyozis

COVID-19 and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Ömer Devecioğlu¹

¹Bahçelievler Memorial Hastanesi, KİT Ünitesi,
İstanbul, Türkiye

ORCID: Ö.D. 0000-0001-6378-0516

Sorumlu yazar/Corresponding author:
Ömer Devecioğlu, Bahçelievler Memorial
Hastanesi, KİT Ünitesi, İstanbul, Türkiye
E-posta: odeveci215@gmail.com

Başvuru/Submitted: 30.04.2020
Kabul/Accepted: 02.05.2020

Atf/Citation: Devecioğlu O. COVID-19 and
Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Sağlık
Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020;
3(Suppl.1): S49-S52.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0006>

ÖZ

Ocak 2020 başından beri önce Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan Kentinde ortaya çıkan ve COVID-19 diye adlandırılan hastalık, nedeni, bulaşma şekli ve tedavi seçenekleri ile dünya kamuoyunu yoğun bir şekilde meşgul etmektedir. Yüzde 20 oranında ciddi seyreden hastalıkta, mortalite %2-3 civarındadır. Ancak bu hastalık son döneminde yoğun bakım şartları gerektiren ağır formu nedeniyle yoğun araştırma konusudur.

COVID-19 enfeksiyonun seyri sırasında aşırı enflamatuvar yanıtı bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu/sekonder Hemofagositik Lenfohistiyozis (MAS/sHLH) bulguları gelişebilir. Bu makalede COVID-19 hastalığının HLH ile olan ilişkisi derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, HLH, Sitokin fırtınası

ABSTRACT

COVID-19 disease, which has been seen first, in City Wuhan of Hubei Province of China, with its etiology, contamination route and treatment options continues to being the main topic of the World. Because of its severe form, necessitating intensive care facilities, COVID-19 disease is the main subject of different investigations. During the course of COVID-19 infection, symptoms of macrophage activation syndrome/secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (MAS/sHLH) may develop, characterized by cytokine storm due to excessive inflammatory response. In this article the relation of COVID-19 disease with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis is discussed.

Keywords: COVID-19, HLH, Cytokine storm



GİRİŞ

İlk olarak 31 Aralık 2019'da, Zu ve ark. Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde meydana gelen belli oranda pnömoni, Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), hatta ölümle sonuçlanabilen viral bir hastalık bildirdiler(1). Hemen akabinde bu virüsün, Corona virüs ailesinden olduğu ve hem virüsün hem de sebep olduğu hastalığın daha önceki yıllarda görülen Ciddi Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East respiratory syndrome; MERS) salgınlarıyla benzerlik gösterdiğini yayınladılar(1). Bunu takiben Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu hastalığı Coronavirus hastalığı – 2019 (COVID-19) diye isimlendirdi. Virüsün adı da 'International Committee on Taxonomy of Viruses' tarafından SARS-CoV-2 olarak belirlendi. Bu virüsün ana konağının yarasalar olduğu ve insana ara konak olan pangolinden geçmiş olabileceği iddia edildi (2-4).

Enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde bazı hastalarda aşırı enflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifade ile edinsel (sekonder) hemofagositik lenfositosis (sHLH) bulguları gelişebilir. COVID-19 enfeksiyonunun seyri sırasında da sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun gelişebildiği gözlenmiştir ve bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceği bildirilmiştir(5).

Klinik ve Araştırmalar

Nisan 2020 sonu itibarıyla dünyadaki toplam olgu sayısı 3 milyonu, vefat eden hasta sayısı da 200.000'i geçmiştir. İşin ilginç yönü virüsü daha sonra almalarına rağmen en çok olgu ve vefat Amerika Birleşik Devletlerinde olup, onu İtalya, İspanya, Fransa ve İngiltere gibi gelişmiş ve ekonomisi iyi olan ülkeler takip etmektedir. Almanya'da sayı yüksek ama vefat sayısı orta, Japonya ve G.Kore'de ise her iki sayı düşük seyretmektedir(5).

Bulaşma hava yolu ve temasla olmaktadır. Virüs, idrar ve gaitada gösterilmiş olmasına rağmen fekal-oral bulaşma henüz tartışmalıdır. Virus ırk, cins, yaş ve ülke farkı olmadan herkesi etkiler, ancak yaşlılarda, sigara içenlerde, hipertansiyon hastalarında ve

kronik hastalığı olanlarda daha ağır seyretmektedir(4,5).

Kuluçka süresi 2-14 gün arasındadır. Klinik tablo üç evreye ayrılır(6):

Evre I: Asemptomatik dönem (ilk 1-2 gün). İn-hale edilen virüs nazal kavite epitel hücrelerine bağlanır ve çoğalmaya başlar. Bağlanma ACE 2 (angiotensin converting enzyme 2) reseptörleriyle olur. Bu dönemde yayılma fazla değildir. Ancak bulaşıcı oldukları, test yapmadan bilinmediği için belki de en tehlikeli grubu bu hastalar oluşturmaktadırlar. Bu dönemde nazal sürüntüde PCR yöntemiyle virüsün gösterilmesi en uygun tanı yöntemidir.

Evre II. Üst hava yolları dönemi: Sonraki birkaç gün içinde virüs aşağıya doğru ilerler. Hastada ateş, yorgunluk ve inatçı öksürük başlar. Laboratuvar testlerinde lökositoz, nötrofili, lenfopeni, CRP yüksekliği dikkati çeker. Bu dönemde CXCL 10 iyi bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu belirteç zamanla COVID-19 hastalarının değerlendirilmeleri için önemli bir yere sahip olacaktır. COVID-19 olgularının %80'i evre I ve II'dedir. Bu olguların evde takip edilmesi önerilir(5).

Evre III. Akciğer tutulumu dönemi: Olguların %20 si bu dönemi yaşar. Virüs artık alveollere inmiştir ve tip II pnömositlere zarar vermektedir. Virüsün ACE 2 reseptörüne bağlanarak yaptığı invazyon sonucunda, alveol hasarı, fibrinden zengin hiyalen membran ve az sayıda mültinükleer hücrelerden oluşan bir ortam meydana gelir. Hastada öksürükle dışarı atılan yoğun müküs sekresyonu vardır. Hızlı viral çoğalma ve virüs hasarı, virüs bağlandığı için ACE 2 down regülasyonu, antikor bağımlı artış (antibody dependent enhancement) sonucunda yaygın infiltrasyon ve sitokin fırtınası gelişir.

Sitokin fırtınasının nasıl tetiklendiği hala ciddi tartışma konusudur. Bu olay primer HLH da gayet güzel aydınlatılmıştır. Genetik mutasyonlarından dolayı (HLH 2-5, RAB 27, XIAP, LYST, vs) öldürme gücü azalan veya çok düşen NK ve CD 8 T hücreleri aktive olurlar ve sitokin fırtınasına neden olurlar. Aktive olan makrofajlar hücreleri fagosite eder ve sitopeniler başlar. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) HLH'nın görüldüğü romatolojik hastalıklar,

infeksiyonlar, maligniteler ve bazı metabolik hastalıklar gibi durumlarda da benzer mekanizma söz konusu olmakla beraber hipersitokineminin biraz genetik yatkınlık (bazı olgularda heterozigot perforin mutasyonları gösterildi) biraz da olayın çok ağır seyretmesi (immünsupresif kullanımı, ağır viral yük, kanserli dokular gibi) sonucunda olduğu düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında ise durum biraz daha farklıdır. Hastalarda baştan yüksek seyreden lökosit sayıları nedeniyle oluşan NET'ler (neutrophil extracellular traps) virüs artıklarını koza gibi örmekte fakat bunların giderek artması (artmış viral yük) T hücrelerin hiperaktivasyonuna neden olmaktadır(7). Sekonder HLH'ya göre, bir diğer farklı olay da hastalığın akciğer merkezli olması ve orada görülen organomegaliye burada rastlanmamasıdır. İntravasküler koagülopati vardır ama MAS/sHLH'da olduğu gibi dissemine (DİK) değil, akciğere lokalize şeklindedir (Pulmoner İntravasküler Koagülopati, PİK). Bu lokalize koagülopati sonucunda alveollerde fibrin oluşur ve artan endojen fibrinolitik aktivite ile fibrin parçalanır. Netice olarak D-dimerler ortaya çıkar. Bu nedenle erken laboratuvar testleri arasında D-dimer mutlaka bulunmalı ve bunların varlığında pulmoner mikrosirkülasyonda mikrotrombozların başladığı kabul edilmelidir. Bu tabloya giderek ARDS eklenir. Corona-19 pnömönisi ile ARDS'yi patolojik olarak birbirlerinden ayırt etmek son derece güçtür. Bazan her ikisi de belli oranlarda bulunabilir. Aktive olan makrofajların yaptığı hemofagositoz bulgusunu belli oranlarda primer HLH ile MAS/sHLH da göstermek mümkündür. COVID-19 pnömönisinin öncülleri olan SARS ve MERS salgınlarındaki otopsi-lerde hemofagositoza rastlanmış olmakla beraber , COVID-19 pnömönisinde henüz böyle bir bulguya rastlanmamıştır (8,9).

Hipersitokinemi esnasında artmış olduğu bildirilen sitokinler içerisinde en önemli olanı IL-6'dır. Bu interlökin zararlı olabildiği gibi, akciğer tamirinde de rol aldığı için, anti_IL-6'nın (Tocilizumab) ne zaman verileceği son derece önemlidir. Erken kullanımının Antikora bağımlı artış (Antibody dependent enhancement: ADE) nedeniyle zararlı olabileceği yönünde kaygılar vardır. Bir diğer açıklanması gere-

ken konu da, MAS/sHLH da etkili olan yüksek doz steroid uygulaması neden hala COVID-19 tedavisinde yer alamamaktadır? Bu yönde, Çin de bir çalışma başlatılmıştır. Son yapılan çalışmalar COVID-19 pnömönisinde viral yükün önemi üzerindedir. Bu nedenle etkin bir antiviralin bulunması ve bunun erkenden tedavi planında yer alması çok önemlidir. Patogeneizde, akciğer mikrokapillerinde mikrotromboz varlığı akla erken antikoagülan tedavi etkili olabilir mi sorusunu getirmekle beraber bunun zamanlaması iyi yapılmalı ve etkin bir protokol geliştirilmelidir. Yine bu patolojinin pulmoner veno-okluzif hastalığa benzemesi, kök hücre nakil hastalarında olduğu gibi, defibrotide seçeneğini gündeme getirmektedir (10-12).

SONUÇ

COVID-19 pnömönisi %15 oranında ciddi,%5 oranında ağır seyretmektedir. MAS ile ilişkisine gelince ne primer ne de sekonder HLH gibidir. ACE 2 reseptörleri ve virüsün bunlara olan afinitesi nedeniyle, olay ağırlıklı olarak akciğerde cereyan etmektedir. Burada olay ilerleyince ARDS gelişmekte ve yoğun bakım gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Özetle COVID-19 pnömönisi akciğer merkezli ,lokalize bir makrofaj sendromudur. Bu nedenle hastalığa COVID-19 a bağlı MAS a benzer pnömöni tanımı ,giderek kabul görmektedir (11).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ö.D.; Veri Toplama- Ö.D.; Veri Analizi/Yorumlama- Ö.D.; Yazı Taslağı- Ö.D.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ö.D.; Son Onay ve Sorumluluk- Ö.D.; Malzeme ve Teknik Destek- Ö.D.; Süpervizyon- Ö.D.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ö.D.; Data Acquisition- Ö.D.; Data Analysis/ Interpretation- Ö.D.; Drafting Manuscript- Ö.D.; Critical Revision of Manuscript- Ö.D.; Final Approval and Accountability- Ö.D.; Technical or Material Support- Ö.D.; Supervision- Ö.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- 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 Eng J Med 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- World Health Organization Press Conference. The World Health Organization (WHO) Has Officially Named the Disease Caused by the Coronavirus as COVID-19. Available online: <https://www.who.int/emergencies/Novel-coronavirus-2019>(accessed on 11 February 2020).
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RC, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv February 11, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- Jin Y, Yung H, Ji W, Wu W, Chen S, Zang W. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses. 2020 Mar 27;12(4). pii: E372. doi: 10.3390/v12040372..
- T.C Sağlık Bakanlığı ,Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü ,COVID-19 (SARS – CoV2) Enfeksiyon Rehberi, 25 Mart 2020.
- Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. Eur Respir J 2020 Apr 9 : 2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020 [Epub ahead of print]
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM; et al. Targeting potential drivers of COVID-19:Neutrophil extracellular traps J.Exp.Med 2020;217(6). pii: e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
- Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2020;135(16):1332-43.
- Mehta P, Mc Auley DF, Brown M, Sanchez E, Tottersall RS, Manson JJ., et al.COVID-19:consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395(100229):1033-4.
- Apak Belen FB, Sarialioğlu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? Medical Hypotheses 2020 Sep;142: 109743. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109743
- Mc Gonagle 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 Apr 3: 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537. [Epub ahead of print]
- Richardson P, Aggarwal S, Topaloglu O, F.Villa K, Corbacioglu S. Systematic review of defibrotide studies in the treatment of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) . Bone Marrow Transplant. 2019;54(12):1951-62. doi: 10.1038/s41409-019-0474-8.



COVID-19 ve Koagülopati

COVID-19 and Coagulopathy

Ayşegül Ünüvar¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

ORCID: A.Ü. 0000-0002-4730-7697

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Ayşegül Ünüvar, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp
Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim
Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: aysegulu@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 04.05.2020

Atıf/Citation: Ünüvar A. COVID-19 and
Coagulopathy. Sağlık Bilimlerinde İleri
Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S53-S62.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0007>

ÖZ

Ağır Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2'nin (SARS-CoV2) etken patojen olduğu SARS-CoV2 enfeksiyonu (COVID-19) yeni bir enfeksiyon hastalığıdır. Akciğerler COVID-19 için hedef organdır; akut akciğer hasarı solunum yetmezliğine ilerleyebilir ve çoklu organ yetersizliği de gelişebilir. COVID-19; inflamasyon artışı, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve kan akımında stazın etkisiyle hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboz gelişimine neden olabilir. Bu derleme, COVID-19 pandemisinin ilk aylarındaki mevcut güncel bilgiler ışığında hazırlandı. Ancak, trombotik komplikasyonla ilgili çalışmalar da dahil mevcut kanıtlar çok sınırlıdır, başlıca az sayıda hastaların olduğu retrospektif analizlere dayalıdır, daha güçlü ve yüksek kalitede yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, koagülopati, profilaksi, tedavi

ABSTRACT

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) is the causative pathogen of a new infectious disease, COVID-19. The lungs are the target organ for COVID-19; acute lung injury can progress to respiratory failure, and multiorgan failure can also occur. COVID-19 may predispose to both venous and arterial thromboembolic disease due to coagulation activation caused by a combination of excessive inflammation, platelet activation, endothelial dysfunction, and stasis in blood flow. This review was prepared in the light of the current information available in the first months of the COVID-19 pandemic. However, the existing evidence, including studies on thrombotic complications, is very limited and derived primarily from small and retrospective analyses, and more strong and high quality new studies are required.

Keywords: COVID-19, Coagulopathy, prophylaxis, treatment



GİRİŞ

COVID-19, Ağır Akut Solunum Yolu Sendromu (The Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) etkeni olan SARS Coronavirus'e (SARS CoV) yakın benzerliği nedeniyle SARS Coronavirus 2 (SARS-CoV2) olarak tanımlanan virüsün etken patojen olduğu yeni bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilk kez 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirdi, 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda saptanmamış yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlandı ve hastalığın adı COVID-19 (SARS-CoV2 enfeksiyonu) olarak kabul edildi. Takiben virüs dünya nüfusunu yaygın olarak etkilemeye başladı, DSÖ 11 Mart 2020'de bu yeni enfeksiyonu global bir pandemi olarak ilan etti. Nisan 2020 sonu itibarıyla yaklaşık 3.5 milyon insan COVID-19 tanısı aldı ve yaklaşık 250.000 kişi hayatını kaybetti. Ağır vakaların (enfekte hastaların yaklaşık %15'i) çoğu başlangıçta tek organ tutulumu (solunum yetersizliği gibi) ile prezente olmakta, bunların bir kısmı sistemik hastalığa ve çoklu-organ yetmezliğine ilerlemektedir. Henüz kanıtlanmış spesifik bir medikal tedavi ya da aşısı olmayan hastalık için yoğun ilaç ve aşı çalışmaları da başlatıldı ve halen devam etmektedir.

Yeni tanımlanan bir hastalık için bilimsel araştırmalardan elde edilen bilgiler çok kritik öneme sahiptir. Hipotezler, bilimsel çalışmalar hızla artmakta, güncel bilgiler hızla değişmekte, ancak çalışmaların içerik ve kalite farklılıkları da bilgi kirliliğine neden olabilmektedir. Bu nedenle, mevcut çalışmalar da dikkatli bir şekilde değerlendirmeye alınmalıdır (2,3). COVID-19 tanılı hastada hemostaz sistemindeki değişiklikler ve tromboz gelişimi ile ilgili bilgiler de hızla artmaktadır. Bu derleme, Nisan 2020 sonuna kadar bildirilen, özellikle COVID-19 ve koagülopati ilişkisini içeren makalelerin ayrıntılı incelenmesiyle hazırlandı.

SARS-CoV2 başlıca akciğer alveolleri, kardiyak miyositler, damar endoteli ve diğer hücrelerde yüksek oranda eksprese olan ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) reseptörlerine bağlanarak insan hücrelerine girer (5). Ateş, halsizlik, baş ağrısı, öksürük,

miyalji gibi semptomlar ile başlayan hastalık tablosu sistemik inflamatuvar cevap sendromu (systemic inflammatuar response syndrome, SIRS), akut solunum sıkıntısı sendromu (acute respiratory distress syndrome, ARDS), çoklu-organ tutulumu, yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) ve şok gibi ciddi hastalık tablolarına ilerleyebilir. Bu hastalarda en önemli kötü prognoz göstergelerinden biri koagülopati gelişimidir. Elde edilen veriler COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinde koagülopatinin önemli bir yerinin olduğunu göstermektedir. COVID-19 inflamasyon artışı, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu ve immobilizasyona bağlı kan akımında staz gibi birkaç risk faktörünün pıhtılaşma sistemini aktivasyonu ile hem venöz hem de arteriyel sistemde tromboza eğilim yaratmaktadır (2-4).

COVID-19 İlişkili Koagülopati

Enfeksiyonlar, doğal immunitenin bir parçası olarak kompleks sistemik inflamatuvar cevabı başlatır. Konak savunma sistemlerinin aktivasyonu takiben koagülasyonu aktive eder. Sepsiste, immün cevapla koagülasyonun bu kompleks etkileşimi tromboinflamasyon ya da immunotromboz olarak adlandırılır. Mikroorganizmalardan kaynaklı polifosfatlar, mast hücreleri, kompleman sistemi, nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NETs, neutrophil extracellular traps), serbest DNA, histonlar sepsiste trombin oluşumunu etkileyen başlıca bileşenlerdir. İnflamatuvar süreçte ortaya çıkan sitokinler de vasküler endotel hücrelerini aktive ederek, endotel hasarı oluşturarak protrombotik durum yaratır. Ayrıca fibrinolitik sistem de etkilenir, örneğin PAI-1 aktivitesi de artar (4).

COVID-19'da YDP ya da sepsis ilişkili YDP'ten farklı bir tablonun geliştiği saptandığı için, bu tablo **COVID-19 ilişkili koagülopati** olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Koagülopati hastalığının ağırlığı ile ilişkili görünmekte, patogenezi henüz bilinmemekte, ancak yukarıda da anlatıldığı gibi bir "tromboinflamasyon" tablosu sonucu oluştuğu düşünülmektedir ve başlıca özellikleri şu şekilde sıralanabilir: Koagülopati, D-dimer ve fibrinojen düzeylerinde artma, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTZ) ve trombosit sa-

yısında minimal değişiklik ile belirgin hale gelir (4). Başvuruda yüksek D-dimer düzeyi artmış mortalite ile birlikte (2,4,6). Hastane yatışından sonra D-dimer artışının devam etmesi multiorgan yetmezliği ve aşikar YDP gelişiminin habercisidir, hayatını kaybeden hastalarda yatışın 4. gününden itibaren yükselme belirgindir. Koagülopatiyeye rağmen kanama bulguları sık değildir(4).

COVID-19 ve Laboratuvar Parametreleri

Lenfopeni, LDH, C reaktif protein, D-dimer, ferritin ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin yüksekliği COVID-19'da en sık saptanan laboratuvar bozukluklarıdır. D-dimer düzeyi yanında IL-6 düzeyleri de hastalık ağırlığını ve prokoagülan profili yansıtabilir. Ranucci ve arkadaşlarının çalışmasında artan interlökin-6 (IL-6) düzeyleri artan fibrinojen düzeyleri ile korele bulunmuştur (7).

Tromboz patogenezini daha iyi anlamak için hemostaz bozukluklarının laboratuvar belirteçlerini ölçmek ve değerlendirmek oldukça önemlidir. Hemostaz testlerinde en sık saptanan bozukluk artmış D-dimer düzeyleri ve hafif trombositopenidir (ancak 50.000/mm³'ün altındaki değerler çok nadirdir); mekanik ventilasyon, yoğun bakım yatışı ve mortalite gelişme riskinin yüksek olduğunun göstergeleridir. COVID-19'da yapılan çalışmalarda ayrıca hastalığın ağırlığı ile bağlantılı olarak PZ, INR ve trombin zamanında (TT) uzama ve aPTZ'de önce kısalma, ileri dönemde kritik hastada DİK tablosu gelişimi ile uzama bildirilmiştir (2-3,8-11).

Tang ve arkadaşları da artmış D-dimer düzeyi, fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) ve uzamış PZ gibi bazı hemostaz testleri ile hastalık ağırlığı ve mortalite riski arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmiş, kaybedilen ve yaşayan hastaların laboratuvar sonuçları arasında belirgin fark olduğunu bildirmiştir. "ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)-DIC" skoru, kaybedilen hastaların %71.4'ünde (hastane yatışının median 4. günü, dağılım: 1-12 gün), yaşayanların ise sadece %0.6'sında yüksek bulunmuştur. Ayrıca, kaybedilen hastalarda 10-14. günlerde istatistiksel olarak anlamlı D-dimer artışı, PZ uzaması, fibrinojen ve antitrombin düzeylerinde düşüklük saptamışlardır (12). Doksan dört CO-

VID-19'lu hastanın olduğu bir diğer çalışmada PZ uzunluğu ve fibrinojen düşüklüğü ağır hastalığı öngörmeye anlamlı bulunmuştur (13).

Bir çalışmada üç ağır COVID-19'lu hastada, artmış antifosfolipid antikorları (IgA antikorları bakılmış !) ile birlikte serebral infarkt (birinde bilateral bacaklarda da iskemik bulgular) gelişimi bildirilmiştir (14). Fransa'dan bildirilen diğer çalışmada 56 hastanın 25'inde (%45) lupus antikoagülan, test yapılan 50 hastanın sadece 5'inde antikardiyolipin ve anti-β2-glikoprotein I pozitifliği saptanmıştır (15).

Sonuç olarak, yükselmeye devam eden D-dimer düzeyleri mortalite ile, fibrinojen düzeyindeki hızlı düşme ise YDP ile ilişkili bulunmuştur. COVID-19'lu hastada hastalığın ağırlığını monitorize etmek için özellikle D-dimer, PZ, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayımı ve takibi önerilmektedir (2-4,11). Belirgin D-dimer artışı olan hastalarda ciddi semptomlar olmasa da artmış trombin oluşumu nedeniyle hastane yatışı düşünölmelidir (3). Koagülopatiyeye neden olan mekanizmaları saptamak ve hemostatik değişikliklerin SARS-CoV-2'nin spesifik etkisine mi yoksa diğer enfeksiyon hastalıklarındaki gibi genel hastalık tablosunun sonucunda mı geliştiğinin araştırılıp netleştirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

COVID-19 ve Venöz Tromboemboli (VTE)

VTE İnsidansı

Bugüne kadar bildirilen vaka serilerinde VTE insidansı için net veriler olmamakla birlikte yüksek olduğu görölmektedir. Çin'de yoğun bakım ünitesindeki ağır 81 COVID-19'lu vakanın 20'sinde (%25) VTE gelişimi bildirilmiş, ancak ayrıntılar net olarak paylaşılmamıştır (VTE klinik şüphesi mi, kesin tanılı hasta mı?). Ayrıca, bu hastaların hiçbiri VTE profilaksisi almamıştır (16). Hollanda'daki 3 merkezden, ağır COVID-19'lu 184 hastalık bir kohort çalışmasında VTE kümülatif insidansı %27 (%95 CI 17-37) olarak bildirilmiştir, tüm vakalar farmakolojik profilaksi almıştır. VTE tanılı vakaların %80'inde pulmoner emboli saptanmıştır (17). Fransa'da yapılan bir prospektif çalışmada 150 ağır COVID-19 hastasının 25'inde pulmoner emboli, 3'ünde DVT (%19) saptanmıştır(18).

VTE riskinin klinik durum (evde izlem, hastane, yoğun bakım yatışı) ve hasta özellikleri ile ilişkisini saptamak ve şimdiye kadar elde edilen bilgilerin de onaylanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Tanısal zorluklar nedeniyle ağır COVID-19'lu vakalarda VTE beklenenden daha az tespit edilmiş olabilir. COVID-19'da VTE insidansı ve diğer viral enfeksiyon hastalıklarındaki VTE insidanslarını karşılaştırmak için de yeni çalışmaların yapılması gereklidir.

VTE Tanısı

COVID-19'lu hastanın VTE tanısı birçok nedenle zor olabilir, artmış D-dimer düzeyleri sık saptanan, ancak nonspesifik bir bulgudur. "Prone" pozisyonunda yatan ARDS'li kritik hastada pulmoner emboli için radyolojik inceleme yapılamayabilir. Ancak, hemodinamik kollapsı olan hastalarda sağ ventrikül yüklenmesini değerlendirmek için ekokardiyografi yardımcı olabilir. Diğer bilinen solunum yolu patolojileriyle uyumsuz hipoksemi, akut açıklanamayan sağ ventrikül disfonksiyonunda ön planda pulmoner emboli ya da farklı bir nedenle açıklanamayan bacak şişliği ya da ağrısında VTE düşünülmelidir. Proksimal derin ven trombozunu araştırmak için hasta yatağında yapılan kompresyon ultrasonografisi yardımcı olabilir (2,3).

VTE Profilaksisi

Önce Dünya Sağlık Örgütü (the WHO interim guidance statement), takiben ISTH bir Ara Dönem Rehberi yayınlamaya ko-morbiditesi olan COVID-19'lu yatan hastalara, yatalak ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalara, alta yatan aktif kanama, heparinin indüklediği trombositopeni (heparin-induced thrombocytopenia, HIT), ciddi trombositopeni gibi kontrendike (bu durumda aralıklı pnömatik kompresyon gibi mekanik VTE profilaksisi) bir durum olmadıkça günde tek doz profilaktik düşük-molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da subkutan, günde iki kez profilaktik standart heparin (SH, anfraksiyone heparin) tedavisini önermiştir (11,19). COVID-19'a özel olarak, YDP, kanama komplikasyonu ya da artmış VTE riskine göre bireysel risk sınıflaması yapılarak yaklaşım yapılmalıdır. Hastalık ya da iyileşme fazında immobilizasyon uzarsa profi-

laksinin de devam etmesi gerekebilir. Hafif COVID-19 tanısı ve ciddi komorbiditesi ile karantina altında olan ya da COVID-19 olmaksızın karantina nedeniyle evde aktivitesi az olan kişilerde tromboprofilaksinin yeri net değildir. Bu kişilerin evde aktif olması mutlaka sağlanmalıdır. Yüksek kalitede kanıtlar olmasa da, farmakolojik profilaksi azalmış aktivite ile birlikte VTE geçirme öyküsü ve aktif kanserli kişilerde düşünülmelidir (2). Bu konuda da yeni çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Empirik Terapötik Antikoagülan Tedavinin Yeri

Yapılan çalışmalarda, ağır COVID-19'lu hastalarda heparin kullanımı ile mortalitenin belirgin azaldığı gösterilmiştir. Wuhan'dan bir çalışma ağır COVID-19'lu vakalarda özellikle DMAH ile antikoagülan tedavi alanlarda prognozun daha iyi olduğunu göstermektedir. Heparin kullananlarda (449 hastanın 99'una) 28.gün mortalitesi kullanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur [(SIC score ≥ 4 olanlarda (%40.0% vs %64.2, P = .029), D-dimer > 6 kat yüksek olanlarda (%32.8 vs %52.4%, P = .017)] (20). Ancak, bu bulgu 99 vakalık bir subgroup analize dayalıdır ve konulan endikasyonlar sonucu etkilemiş olabilir. Yine de bazı klinisyenler, yüksek VTE riski nedeniyle, mevcut çalışmalara dayanarak, profilaktik doz yerine orta-doz ya da tam doz (terapötik) parenteral antikoagülan tedaviyi (mikrovasküler) trombozu önlemek ve/veya tedavi etme hipotezi ile hastaların rutin bakımında önermektedir. Llitjos ve arkadaşları COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesinde yatan 26 hastaya (8'i heparin profilaksisi, 18'i terapötik heparin tedavisi altında) doppler ultrasonografi ile VTE taraması ve klinik bulgulara göre PE taraması yapmış, hastaların %69'unda (profilaktik heparin alanların hepsinde, tedavi dozunda heparin alanların %56'sında) VTE saptamışlardır, ayrıca 6 PE (hepsi tedavi dozunda heparin almakta olan hastalar) tanısı da konulmuştur ve erken dönemde terapötik heparin tedavisini önermişlerdir (21).

Heparinin antikoagülan etkisinin yanında inflamatuvar sitokinleri bağlaması, nötrofil kemotaksisini ve lökosit migrasyonunu inhibe etmesi, pozitif yüklü peptit C5a'ı nötralize etmesi, akut faz proteinlerini sekestre etmesi, endotelin korunmasına yar-

dımcı olması gibi etkilerinden bahsedilmektedir, ancak COVID-19'lu hastada heparin doz ve süre konusunda tartışmalar devam etmektedir (22-25).

Ülkemizde, en son 14 Nisan 2020'de güncellenen, **T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi**'nde erişkin hastalar için koagülopati izlem ve tedavi önerileri aşağıdadır (25):

13.2.8.1. COVID-19'lu erişkin hastalarda koagülopati izlem ve tedavisi

Hastalara tanı konulması ile birlikte koagülopati izlemi başlatılmalıdır. İzlem yaygın damar içi pıhtılaşması skorlaması ile 1-2 günde bir yapılmalıdır (ISTH Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)).

Tüm COVID-19 hastalarına tromboz heparin profilaksisi uygulanmalıdır.

Antitrombin eksikliği 1/500 – 1/5000 sıklığında olup gözlenen nadir durum için henüz rutin tarama önerilmemiştir. İnflamasyon bulguları düzeline kadar heparin profilaksisi devamı önerilir.

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

CrCl >: 30ml/dak

BMI <40kg/m²: Enoksaparin 40mg/gün

BMI > 40/kg/m²: Enoksaparin 40mg 2x1 SC

CrCl < 30ml/dak

Genellikle düşük molekül ağırlıklı heparin önerilmez. Standart heparin 5000 Ü, 2x1 veya 3 x1 SC veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

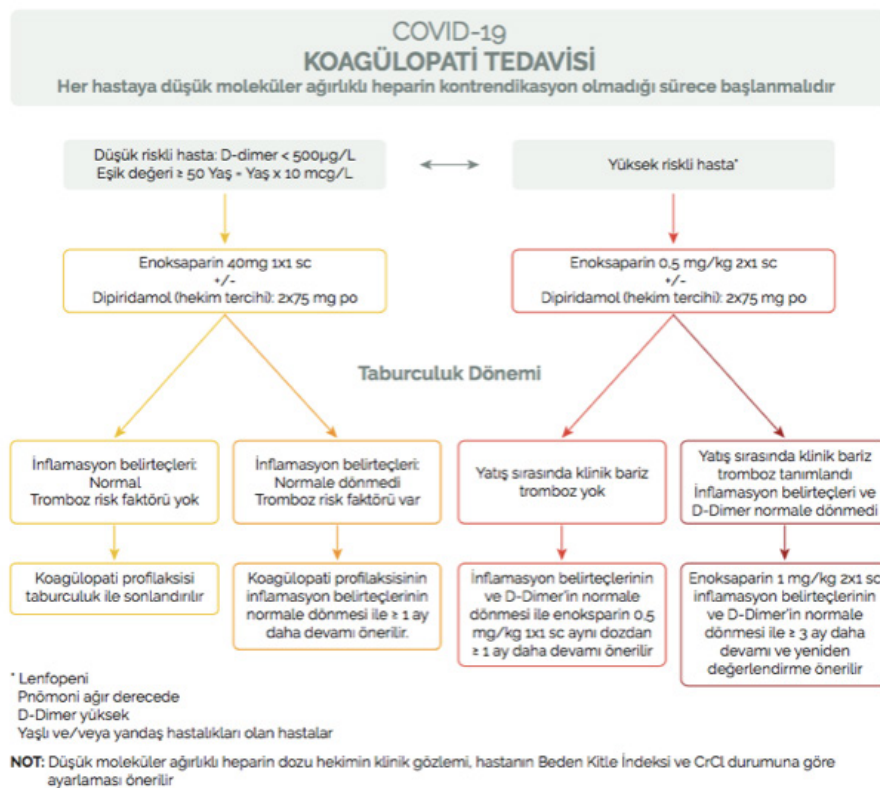
D-dimer >1000 ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalarda tromboz profilaksisi:

Enoksaparin: 0.5mg/kg, 12 saatte bir SC

CrCl < 30ml/dak: Standart heparin 5000 Ü, 2x1 veya 3x1 SC veya doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir.

Daha önceden atriyal fibrilasyon veya venöz tromboz öyküsü olan hastalar:

>90 gün geçtiyse: Heparin korumasında değişiklik yapılmaz. <90 gün ise: Heparin koruması tedavi dozunda yapılır.



Pnömotik basınç uygulaması: Hareket edemeyen her hastada aralıklı pnömotik basınç uygulaması yapılması faydalı olacaktır. Trombosit sayısı $<30.000/mm^3$ olan hastalarda mekanik trombofilaksi önerilir.

COVID-19 ve Arteriyel Trombotik Hastalık

Artmış troponin düzeyleri birçok COVID-19 çalışmasında kötü prognozla ilişkilidir. Ancak, troponin düzeyi non-spesifik miyokard hasarı, bozulmuş renal fonksiyon, miyokardit, pulmoner emboli (PE) ve tip I ve II miyokard enfarktüsünde de artar (2).

COVID-19-ilişkili akut koroner sendrom (AKS) insidansı VTE'de olduğu gibi henüz bilinmemektedir. İnflenzada ve diğer viral hastalıklarda AKS gelişimi SIRS ve lokalize vasküler/plak inflamasyonu kombinasyonu ile ilişkili bulunmuştur (26). AKS ile ya da inme ile birlikteliği olan anekdotal COVID-19'lu vakalar da bildirilmiştir (2,27).

Ulusal Rehberimizde Dipiridamol kullanımı önerisi getirilmiş, ancak kullanma tercihi hastayı izleyen hekime bırakılmıştır, önerinin ayrıntıları aşağıdaki gibidir (25).

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

13.2.8.2. Arteriyel tromboembolik olay koruması yönetimi

Atriyal fibrilasyon, inme veya venöz tromboembolizm öyküsü nedeni ile oral antikoagülan veya K vitamini antagonist kullanılarak hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparine dönüşüm düşünülmelidir.

Virüsün ACE2 ekspresyonunda azalmaya yol açması ile RAS yolağı aktifleşmektedir. RAS aktivasyonu trombosit adezyonu ve agregasyonu geliştirmesi ile teorik olarak pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve fibrozis riski taşır.

Anti-inflamatuvar ve antiagregan olarak dipiridamol (DIP): Çin'de yapılan bir çalışmada DIP verilen birkaç COVID'li hastada (150mg/gün) DIP tedavisinin hiperkoagülopatiyi önlediği çıkarımı yapılmıştır. DIP'in antiagregan ve antiinflamatuvar etkisinin yanısıra fosfodiesteraz etkisi ile viral replikasyonu da

önleyerek antiviral etkisi de (in vitro çalışma desteği) ile ileri sürülmüştür. Sitokin salınımı ve endotel hasarı ilişkili TTP benzeri trombotik mikroanjyopati de C5a inhibitörü eculizumabın etkililiği henüz klinik çalışma aşamasındadır.

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Araştırma İlaçları ve Trombotik Hastalık

Henüz spesifik tedavisi olmayan ağır COVID-19 enfeksiyonu için birçok araştırma ilacı denenmektedir. Bu ilaçların bir kısmının antiplatelet ya da antikoagülan ilaçlarla etkileşimi vardır ve birkaç tanesi trombotik olay ya da trombositopeni geliştirme riski de taşımaktadır. Örneğin lopinavir/ritonavir kullanımını sırasında K vitamini antagonistleri, apiksaban ve betriksaban için doz ayarı gerekebilir. Lopinavir/ritonavir, edoksaban ya da rivaroksaban ile birlikte kullanılmamalıdır. Parenteral antikoagülanlarla araştırma ilaçları arasında ise majör bir ilaç etkileşimi saptanmamıştır. Bu konuda da ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (2,3).

COVID-19 Hastalarında VTE ve AKS için Girişimsel Tedaviler

Bu tedavilerin kararı alınırken kişisel koruyucu ekipmanlar, yatan hasta ve yoğun bakım yatakları gibi hastane kaynakları, hasta ve sağlık çalışanlarının minimum maruziyetinin sağlanması gibi faktörler de dikkate alınmalıdır. Orta-ağır riskli VTE'de intravasküler kateter kullanılarak trombolitik tedavi çok kritik durumlara sınırlandırılmalıdır, ilave olarak bu tedavinin rutin kullanılan tedavilere göre mortaliteyi azalttığına dair de minimal veri vardır. Ayrıca, inferior vena kava filtreleri de gelişigüzel kullanılmamalı, özellikle optimal antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan pulmoner embolide, antikoagülan tedavi altında majör kanama gelişenlerde ya da ağır trombositopeni gibi mutlak kontrendikasyonlarda düşünülmelidir. Acil olmayan kardiyak girişimler de ertelenmelidir (2,3).

COVID-19'lu Kritik Hastalar ve Antitrombotik İlaçların Yönetimi

Kritik hastalarda hemostatik bozukluklar, immobilitate, sistemik inflamatuvar durum, mekanik ventilasyon ve santral venöz kateter kullanımı nedeniyle

VTE riski de yüksektir. Pıhtılaşma faktör düzeyleri ve farmakokinetik değişiklikler nedeniyle genellikle antikoagülan tedavilere doz ayarı yapmak gerekir. Antikoagülan tedavi gerektiğinde çoğu vakada parenteral antikoagülan olarak DMAH önerilir. Standart heparin ise planlı girişimlerde ya da giderek bozulan böbrek fonksiyonunda tercih edilebilir ve heparin dozu ayarlanırken koagülopati ve akut faz proteinleri ile etkileşimi dikkate alınarak, aPTZ yerine anti-Xa düzeyleri dikkate alınmalıdır (2-4).

COVID-19, Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma ve Antitrombotik Tedavi

Protrombin zamanı, aPTT, fibrinojen düzeyi ve trombosit sayısı genellikle klasik YDP tablosunda beklendiği kadar etkilenmemektedir, ancak D-dimer düzeyleri özellikle hastane yatışı gereken vakalarda belirgin olarak yüksek saptanmaktadır. COVID-19 enfeksiyonunda, sepsis ilişkili-YDP tablosundan farklı bir koagülopati oluştuğu düşünülmektedir, klasik YDP gelişimi nadirdir ve hastalığın genellikle ileri dönemindeki kritik hastalarda görülür. Koagülopati aşikar YDP tablosuna, ARDS, sekonder enfeksiyon, uzamış mekanik ventilasyon ve/veya çoklu organ yetersizliğine bağlı olarak genellikle hastane yatışının 7-10. gününde progrese olur. Koagülopatinin düzeyini ve hastalık ağırlığını takip etmek için düzenli trombosit sayımı, PZ ve fibrinojen monitörizasyonu yapılmalıdır. Bu testlere D-dimer düzey takibi de eklenmeli, ancak YDP için yorum yapılırken VTE ile ilişkili D-dimer yüksekliği de dikkate alınmalıdır (2-4,11,25).

COVID-19-ilişkili YDP Yönetimi

Klasik YDP yönetimindeki ilk aşama altta yatan etiyolojiyi belirleme ve tedavi etmek iken COVID-19 pnömonisi ve belirgin hipoksemisi olan hastada DİK yönetimi zordur. DMAH profilaksisi trombin oluşumunu azaltabilir, VTE oluşumunu önleyebilir, ilave olarak DİK seyrini de modifiye edebilir. Preliminar çalışmalardan da bu konuda olumlu sonuçlar alınmıştır. COVID-19 ilişkili YDP’te klinik olarak belirgin kanama olduğunda ya da invazif işlem gerektiğinde kan ürünleri desteği septik koagülopatilerde olduğu gibi verilebilir (2,3).

Ulusal Rehberimizin yaygın damar içi pıhtılaşma yönetimi ile ilgili önerileri aşağıdadır (25):

YDP tanısı konulduktan sonra kanama olmayan hastalarda, pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça yapılmamalıdır.

DİK tanısı ile majör kanama birlikteyse kan ürünü replasmanı düşünülmesi daha uygundur.

1. Trombosit transfüzyonu: Trombositopeni $<50.000/mm^3$ olması halinde 1 aferez ünitesi veya 4’lü 1 havuz ünitesi kullanılır.
2. Taze donmuş plazma: Kanama ve PZ ($>3sn$) ve/veya aPTZ uzaması ($>5 sn$) durumunda taze donmuş plazma, 10 – 15ml/kg, yaklaşık 4 ünite 6-8 saatte bir şekilde verilir.
3. Hipofibrinojenemi ($<150mg/dl$): 4 ünite taze donmuş plazma veya 1Ü/10kg kriyopresipitat veya 3-4 gram fibrinojen verilebilir.

Henüz kanıta dayalı olmayan yaklaşımlar olarak; antitrombin, rekombinant trombomodulin ve hidroksiklorakine dayalı aşırı trombin oluşumunun hafifletilmesi sayılabilir.

Pulmoner İnvasküler Koagülasyon (PİK)

İlk kez McGonagle D ve arkadaşları bu tanımı kullanmıştır (28). COVID-19 enfeksiyonunun tip II pnömosit hasarı ile başlayıp, takiben viral pnömoni ve ARDS gelişimine neden olduğu, bu klinik tabloların da Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve YDP’yi tetiklediği düşünülmektedir, az sayıda hastada yapılan otopsi ya da biyopsi sonuçları erken dönemde akciğere lokalize, pulmoner intravasküler koagülasyon tablosunun geliştiğini desteklemektedir (29,30). Pulmoner kanama odakları, akciğer dokusu ödemi, yaygın alveolar hasar ve kapillerlerde yaygın mikrovasküler fibrin depozitleri, akciğer parenkiminde CD61 ve von Willebrand faktör ile boyanan yaygın megakaryosit infiltrasyonu organa lokalize koagülasyon, PİK düşündürülen bulgulardır (29). Biyopsi ile akciğer adenokarsinomu tanısı alan ve biyopsi sonrası ateş ve öksürük şikayetleri ile COVID-19 enfeksiyonu tanısı da konulan iki hastanın patoloji örneklerinde ödem, proteinden zengin eksüda, fokal reaktif pnömosit hiperplazisi, yama tarzında inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve multinükleer dev hücreler saptan-

muştır. Bu araştırmadaki bulgular semptomlar başlamadan dahi akciğerde gelişen erken patolojik bulgulara ışık tutmaktadır (30).

Yeni Tedavi Önerileri

ARDS tablosunda, mekanik ventilatörde 3 kritik hastada intravenöz trombolitik tedavi kullanımı ile geçici yanıt bildirilmiştir (31). COVID-19 hastaları için nebulize tPA, heparin ve nafamostat kombinasyonu, kontakt sistemin inhibisyonu, spesifik olarak şekillenmiş heparan sülfat oligosakkaridleri olası tedavi hipotezleri olarak bildirilmiştir (32-35).

Sonuç olarak; COVID-19 enfeksiyonu özellikle ağır vakalarda koagülopati ile birlikte. İlk COVID-19 vakasının tanımlandığı günden itibaren geçen 4 aylık zamanda, trombotik komplikasyonları da içeren mevcut kanıtlar halen oldukça sınırlı sayıdadır, az sayıda hastaları içeren, retrospektif analizlere dayalıdır. Bu aşamada, kanıta dayalı bilgiye olan gereksinim bazı hipotezlerin ya da çalışma sonuçlarının yanlış yorumlanıp hatalı sonuçlar doğurmasına neden olabilir. Korunma önlemleri, test stratejileri, tanısal testlerin mevcudiyeti, bakım ve tedavi erişiminin ve COVID-19'lu hastanın prognozunun raporlanmasındaki değişkenlikler, klinik araştırmaları karşılaştırmak ve genelleştirmek için de zorluk oluşturmaktadır. Daha spesifik ve yüksek kaliteli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.Ü.; Veri Toplama- A.Ü.; Veri Analizi/Yorumlama- S A.Ü.; Yazı Taslağı- A.Ü.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.Ü.; Son Onay ve Sorumluluk- A.Ü.; Malzeme ve Teknik Destek- A.Ü.; Süpervizyon- A.Ü.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.Ü.; Data Acquisition- A.Ü.; Data Analysis/ Interpretation- A.Ü.; Drafting Manuscript- A.Ü.; Critical Revision of Manuscript- A.Ü.; Final Approval and Accountability- A.Ü.; Technical or Material Support- A.Ü.; Supervision- A.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. 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;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
3. Cannegieter SC, Klok FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 20. doi:10.1002/rth2.12350.
4. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020 Apr 27. pii: blood.2020006000. doi:10.1182/blood.2020006000.
5. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
6. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 19. doi: 10.1111/jth.14859.
7. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14854.

8. 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.
9. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, Iba T. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14866.
10. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J Thromb Haemost* 2020 Apr 28. doi: 10.1111/jth.14879.
11. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810. Epub 2020 Apr 27.
12. 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 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13.
13. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH and Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 16. pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0188/cclm-2020-0188.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
14. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8.
15. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14867. [Epub ahead of print]
16. 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 Apr 9. doi: 10.1111/jth.14830
17. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020 pii: S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
18. Helms J, Tacquard, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X et al. for the CRICS TRIGGERSEP Group. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intens Care Med* 2020: DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x
19. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. Accessible at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>.
20. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D and Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817. Epub 2020 Apr 27.
21. 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 Apr 22. doi: 10.1111/jth.14869.
22. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, et al. Type and dose of heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14870.
23. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 May;18(5):1020-1022. doi: 10.1111/jth.14821. Epub 2020 Apr 27.
24. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses* 2020 Apr 20;142:109743. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109743.

25. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması, T. C. Sağlık Bakanlığı 14 Nisan 2020, Ankara.
26. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018;378:345- 353.
27. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020 Apr 23;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
28. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy (PIC) in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatology* 2020 (In Press). ISSN 2665-9913.
29. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown QJ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
30. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020 May;15(5):700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
31. Barrett C, Moore HB, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Burke J, et al. Fibrinolytic therapy for refractory COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: Scientific rationale and review. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 28. doi:10.1002/rth2.12357.
32. Whyte, 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 Apr 23. doi: 10.1111/jth.14872.
33. Asakura H, Ogawa H. Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 April 17. doi:10.1111/jth.14858.
34. Shatzel JJ, DeLoughery EP, Lorentz CU, Tucker EI, Aslan JE, Hinds MT, et al. The contact activation system as a potential therapeutic target in patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 18. doi:10.1002/rth2.12349.
35. Liu J, Li J, Arnold K, Pawlinski R, Key NS. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost* 2020 April 23. doi:10.1002/rth2.12353.



COVID-19 ve Hemoglobinopatiler

COVID-19 and Hemoglobinopathies

Ali Fettah¹ , Zeynep Karakaş² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Departmanı, İstanbul, Türkiye

ORCID: A.F. 0000-0003-4109-2143;
Z.K. 0000-0002-8835-3235

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Ali Fettah, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: alifettah@gmail.com

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 03.05.2020

Atıf/Citation: Fettah A, Karakas Z. COVID-19 and Hemoglobinopathies. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S63-S67.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0008>

ÖZ

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilk olarak 2019'un sonunda bildirildi. Hastalık birkaç ay içinde hızla tüm dünyaya yayıldı ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünya çapında bir salgın olarak ilan edildi. COVID-19 üst solunum yolu enfeksiyonu veya pnömoni gibi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bir hastalıktır. İleri yaş grubunda ve alta yatan hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalığı, ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditesi olanlar ağır hastalık tablosu için risk oluşturmaktadır. Bu yüzden orak hücreli anemi ve talasemi gibi sık komorbidite görülen hemoglobinopatilerde COVID-19'un nasıl seyredeceği net olarak bilinmemektedir. Bu derlemede halen kısıtlı bilgilere ulaşabildiğimiz ve bilinmezliği devam eden COVID-19'un orak hücreli anemi ve talasemi hastalarındaki durumunun irdelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, talasemi, orak hücreli anemi, hemoglobinopati

ABSTRACT

The novel coronavirus disease (COVID-19) was firstly reported at the end of 2019. The disease rapidly spread all around the world in a few months and was declared a worldwide pandemic by World Health Organisation in March 2020. COVID-19 causes respiratory tract illness that may generally occur as mild upper respiratory tract disease or pneumonia. Older patients and those with pre-existing medical conditions such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease, cancer, chronic lung disease and chronic kidney disease have been identified as populations at risk of a severe disease course. Therefore, it is not clear how COVID-19 will progress in hemoglobinopathies such as sickle cell anemia and thalassemia, which are common comorbidity. In this review, it is planned to examine the condition of COVID-19, in which we still have limited information and remains unknown, in sickle cell anemia and thalassemia patients.

Keywords: COVID-19, thalassemia, sickle cell disease, hemoglobinopathy



GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), toplumda yaygın görülen, kendi kendini sınırlayan hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarından, Orta Doğu Solunum Sendromu ve Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS) gibi daha ciddi alt solunum yolu enfeksiyon tablolarına kadar neden olabilen büyük bir virüs ailesidir. 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiş ve daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır. Bu virüs SARS CoV yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiş olup yeni CoV hastalığının adı da COVID-19 olarak adlandırıldı (1). Çin'in ardından hızla tüm dünya ülkelerinde görülmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü tarafından Mart 2020'de pandemi olarak kabul edildi. COVID-19 asemptomatik olgulardan kritik hasta tablosuna kadar değişen bir spektrumda klinik göstermektedir. Ağır pnömoni ve akut solunum yetmezliği sendromu görülebilen ciddi ve kritik vakalar, ileri yaş grubunda ve alta yatan hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, kanser ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditesi olanlarda daha sık görülmektedir (2). COVID-19'un talasemi ve orak hücreli anemi (OHA) başta olmak üzere komorbiditesi olan hemoglobinopatilerde nasıl seyredeceği de merak edilmektedir. Bu derlemede halen kısıtlı bilgilere ulaşabildiğimiz ve bilinmezliği devam eden COVID-19'un OHA ve talasemi hastalarındaki durumunun irdelenmesi planlanmıştır.

Talasemi ve COVID-19

Talasemi sendromları transfüzyon bağımlı ve transfüzyon bağımlı olmayan talasemiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Talasemilerde inefektif eritropoez, anemi ve demir yüklenmesine bağlı olarak kalp, karaciğer, akciğer ve endokrin organlar gibi birçok organda hasar oluşabilmektedir. Bu hasar sonucunda transfüzyon bağımlı talasemilerde kardiyak ve hepatik siderozis sonucu kalp ve karaciğer yetmezliği, diyabet mellitus, hipotiroidizm, subklinik adrenal yetmezlik ve osteoporoz görülebilenken, transfüzyon bağımlı olmayan talasemilerde ise pulmoner hipertansiyon, serebral iskemi, hepatik siroz, osteoporoz,

bacak ülserleri ve tromboz izlenebilmektedir (3). Ayrıca talasemi hastalarında doğal ve adaptif immün sistemde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler; nötrofil fonksiyon/kemotaksisinde ve monosit/makrofaj fagositik aktivitesinde bozulma, doğal öldürücü ve kompleman sistemi aktivitesinde azalma, T ve B hücre fonksiyonlarında bozulma olarak sıralanabilir. İmmün sistemde görülen bu değişiklikler talasemi hastaları için enfeksiyon açısından risk oluşturabilmektedir (4). Talasemilerde görülebilen komorbiditeler ile birlikte immün sistemde görülen bu değişiklikler, özellikle ileri yaş hastalar başta olmak üzere COVID-19'a karşı risk ve yatkınlık oluşturabileceği düşündürmektedir.

Uluslararası talasemi federasyonu (UTF: TİF) özellikle erişkin yaş döneminde olan ve kalp hastalığı, karaciğer hastalığı, diyabet mellitus, pulmoner hipertansiyon ve aşırı demir yükü (ferritin >3000 mg/dl) gibi alta yatan komorbiditelere sahip transfüzyon bağımlı ve bağımlı olmayan talasemili hastaların COVID-19'a karşı savunmasız olabileceklerini belirtmektedir. Ayrıca UTF, COVID-19 rehberinde subklinik adrenal hipofonksiyonunun akılda tutulması gerektiğini ve ciddi COVID-19 vakalarında ve enfeksiyonun sınırlandırılmasında problem yaşananlarda düşük doz glukokortikoid kullanımı değerlendirilmesini de önermektedir (5). Talasemi hastalarında COVID-19 pandemisinde dikkat edilmesi gereken bir başka konu da splenektomili hastalardır. Splenektominin bakteriyel enfeksiyonlar açısından risk oluşturduğu ve hayati tehdit eden sepsis gelişimine zemin hazırladığı bilinmektedir. Bu yüzden COVID-19 saptanan splenektomili hastalarda ikincil bakteriyel enfeksiyonlar gelişebileceği unutulmamalı ve uygun antibiyotik desteği başlanmalıdır (5, 6).

COVID-19 pandemisinde talasemi hastalarını ilgilendiren diğer konular ise demir şelasyon tedavisi ve transfüzyon pratiğidir. SARS-CoV-2'nin henüz transfüzyon ile bulaştığına dair net kanıtlar bulunmamaktadır (7). Bu yüzden transfüzyon bağımlı talasemilerde kronik transfüzyon rejimlerine devam edilmesi önerilmektedir. Ancak talasemi hastalarının hastanede oluşabilecek bulaş riski nedeniyle transfüzyon işlemleri COVID-19 temiz alanlarda uygu-

lanmalıdır. Hastaların maske ve siperlik kullanması uygun olabilir. Ayrıca transfüzyonu uygulayacak tıbbi personelin de koruyucu ekipman kullanarak bulaş riskini en az indirmesi amaçlanmalıdır. Transfüzyon pratiği ile ilgili bir diğer önemli sorun ise pandemi sırasında yeterli kan ürünü desteğinin sağlanamamasıdır (5,7). Kan ürünü stoklarının azaldığı durumlarda hastada eğer alloimmunizasyon yoksa transfüzyon zamanının bir hafta ertelenebileceği akıldatutulmalıdır (6). Diğer taraftan demir birikimi talasemide görülebilen komorbiditelerin birçoğundan sorumlu olduğu için pandemi esnasında şelasyon tedavisine devam edilmelidir. COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalan ancak semptom göstermeyen ya da ateşsiz hafif semptom gösteren hastaların şelasyon tedavisine devam edilmelidir. Ancak ateş ve orta-ağır hastalık semptomu görülenlerde şelasyon tedavisine ara verilmelidir ve hastayı takip eden merkez ile iletişime geçilmelidir (7). Şelasyon tedavisinde önemli bir başka konu ise kalp demiri birikimi yüksek (T2* MR <10 msn) olan talasemi hastalarıdır. Bu hastalarda ateş kaynağının bakteriyel enfeksiyon olmadığı kanıtlandıktan ve kesin COVID-19 gösterildikten sonra şelasyon tedavisine intravenöz desferoksamin ile devam edilebilir (6).

Uluslararası talasemi federasyonu tüm dünyadan COVID-19 saptanan talasemi hastalarının bilgilerinin topladığını ve 16 Nisan 2020 tarihi itibari ile Kıbrıs, İtalya, Birleşik Krallık, Fransa, İran, Pakistan, Endonezya ve Türkiye'den olmak üzere 51 talasemi vakası olduğunu bildirdi. Elli bir hastanın 46'sında hafif-orta şiddette hastalık semptomlarının gözleendiği, 5 hastanın ise ağır semptomlar nedeniyle hastanede tedavi edildiği öğrenildi. Beş hastanın ikisinin 7 ve 10. günlerde taburcu edildiği, 3 hastanın ise SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle exitus olduğunu bildirildi (8). Yakın zamanda İtalya'dan yaş ortalaması 44 olan 11 COVID-19 pozitif talasemi hastasının ilk sonuçları yayınlandı. Hastaların 10 tanesinin transfüzyon bağımlı bir tanesinin ise transfüzyon bağımlı olmayan talasemi olduğu, tüm hastalarda talasemi ilişkili komorbidite olduğu ve sekiz hastanın da splenektomili olduğu bildirildi. COVID-19 pozitif talasemi hastalarının üçünün asemptomatik olduğu,

altısının mekanik ventilasyon gereksinimi olmadan hastanede tedavi edildiği, sadece malinite eşlik eden bir hastanın ventilasyon desteğine ihtiyaç duyduğu öğrenildi. Bu küçük hasta popülasyonunda splenektominin COVID-19 seyrini etkilemediği belirtildi. İtalya'dan bildirilen popülasyonda takip edildikleri sürede enfeksiyon sırasında olabilecek Hb düşüşünün olmadığı ve ilginç olarak transfüzyon ihtiyaçlarında artış olmadığı bildirildi (9). Bildirilen talasemi hastaların yaşlarının ortalamasının yüksek olması ve eşlik eden komorbiditelerin olmasına karşın ciddi ağır akut solunum yetersizliği sendromu ve sitokin fırtınası görülmemiştir. İtalya'dan bildirilen vakalarında gösterdiği gibi talasemi hastalarında COVID-19 enfeksiyonunun ağır seyretmediği görüldü. Ancak yeni bir enfeksiyon olan COVID-19'un talasemi hastaları üzerindeki etkisinin beklenenden az olmasını daha büyük hasta gruplarını içeren hastaların analizi yapılmadan söylemek doğru değildir. Bu durum talasemi hastalarının kendilerini riskli gördükleri için iyi izole etmelerine ve daha dikkatli davranmalarına da bağlı olabilir.

Orak Hücreli Anemi ve COVID-19

Orak hücreli anemi β globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin (Hb) olan Hb S oluşması ile karakterize dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir (10). Patogenezinde eritrositlerin oraklaşması sonucunda gelişen hemoliz ve vazookluzyonun uzun süreli devam etmesi ile iskemi reperfüzyon hasarı, inflamasyonda artış, endotel hasarı ve disfonksiyonu, koagülasyon sisteminin aktivasyonu görülmektedir (11). Orak hücre anemisinde akut ağrı krizleri, akut göğüs sendromu, stroke, priapizm akut dönemde görülebilen klinik durumlardır. Uzun dönemde ise pulmoner hipertansiyon ve astım başta olmak üzere kardiyopulmoner problemler, böbrek, karaciğer, kemik, göz ve santral sinir sistemi gibi birçok organ üzerine etkisi görülebilmektedir (12). Bunula birlikte dalağın fonksiyon yeteneğini kaybetmesi, enfeksiyonlara karşı IgG ve IgM cevabının bozulması, alternatif kompleman yolundaki defektler ve makrofajların opsonizasyon ve fagositoz yeteneklerindeki bozukluklar, OHA'lı hasta-

larda enfeksiyona yatkınlık oluşturmaktadır (10). Orak hücreli anemide görülebilen başta kardiyopulmoner problemler olmak üzere eşlik eden komorbiditeler ve enfeksiyonlara yatkınlık COVID-19 pandemisinde OHA hastalarını riskli grupta yer almalarına sebep olmaktadır.

Akut göğüs sendromu (AGS) OHA'da morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. AGS ateş, göğüs ağrısı, öksürük, takipne ve pulmoner infiltratlar ile karakterize klinik bir durumdur. Enfeksiyonlar, sedasyon ve göğüs ağrısı ilişkili hipoventilasyon ve yağ embolisi AGS neden olabilmektedir (11). Viral enfeksiyonlarda AGS neden olabilen etkenler arasındadır. Özellikle kış aylarında AGS oranlarında artış görülmektedir. İnfluenza H1N1 epidemisinde OHA hastalarının hastane ve yoğun bakım ünitelerine başvurularında artış görüldüğü bilinmektedir (13, 14). Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde 2003-2005 yıllarında influenza sezonunda OHA çocukların hastaneye başvurusu normal çocuklara oranla 56 kat daha fazla olduğu da bildirilmiştir (5). Bu yüzden COVID-19'unda OHA hastalarında ağır seyredileceği, akut ağırlı krizlere ve AGS neden olabileceği akıld tutulmalıdır. COVID-19 semptomları ile AGS semptomları birbirine benzerlik gösterdiği için ateş, öksürük solunum sıkıntısı ile başvuran OHA hastalarına toraks bilgisayarlı tomografi çekilmesi önerilmektedir (7). Yakın zamanda Fransa, Hollanda ve Amerika'dan olmak üzere OHA'lı 4 vakada COVID-19'un AGS neden olduğu bildirildi (15,16,17). Ayrıca tüm dünyada çocuk ve erişkin yaş gruplarında COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan OHA'lı hastaların bilgileri *Secure-SCD registry* tarafından toplanmaya başlandı. 17 Nisan 2020 itibarı ile yaş ortalaması $32,8 \pm 13,4$ olan 73 hasta bildirildi. Hastaların %60'nın 20-40 arası yaş grubunda olduğu ve %55'inin hidrokksiüre kullandığı görüldü. Komorbidite olarak albuminüri, azalmış renal fonksiyon, pulmoner hipertansiyon, OHA nefropatisi, stroke ve splenik sekestrasyon bildirildi. En sık başvuru semptomları ağrı ve pnömoni bulgularıydı. COVID-19 semptomlarının %60'sı hafif, %15'i orta, %18'i ağır ve %7'si

kritik düzeyde olduğu bildirildi. COVID-19 pozitif OHA'lı olguların %68'nin hastaneye yatırıldığı, %8'nin yoğun bakım desteği, %7'sinin ventilasyon desteği ve %41'ininde transfüzyon ihtiyacı olduğu görüldü. Ortalama hastanede kalış süresi 7 gün iken 9 OHA'lı hastanında COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle exitus olduğu bildirildi (18). Bildirilen vakalarda OHA hastalarının mortalite oranlarının talasemi hastalarından daha fazla olduğu görülüyor. Bu durum OHA hastaların özellikle pulmoner sistem etkilenimlerinin daha fazla görülmesi ile açıklanabilir.

SONUÇ

Hemoglobinopatili hastalarda COVID-19'un nasıl seyredeceği zaman ile birlikte artan bilgilerin ışığında daha da netleşecektir. Bildirilen talasemi hastalarının COVID-19'dan etkilenimi beklenenden düşük olsa da geniş vaka serilerinin sonuçları görülmeyen net fikir bildirmek doğru olmayacaktır. Hastalarımıza dikkat edilmesi gereken durumlar tekrar hatırlatılmalı, sosyal izolasyonun önemi vurgulanmalı, telefon görüşmeleri ile sorunlar çözülmeye çalışılmalı ve hastanelere yapılacak kontrollerin en az seviyede tutulması sağlanmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.F., Z.K.; Yazı Taslağı- A.F.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.F., Z.K.; Son Onay ve Sorumluluk- A.F., Z.K.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.F., Z.K.; Drafting Manuscript- A.F.; Critical Revision of Manuscript- A.F., Z.K.; Final Approval and Accountability- A.F., Z.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Website: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (erişim: 23.04.2020)
2. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):620-632.
3. Taher AT, Weatherall DJ, Capellini MD. Thalassaemia. *Lancet* 2018;391:155-67.
4. Ricerca BM, Di Girolamo A, Rund D. Infections in thalassemia and hemoglobinopathies: focus on therapy-related complications. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009 Dec 28;1(1):e2009028.
5. Thalassaemia International Federation. The COVID-19 Pandemic and Haemoglobin Disorders. Website: https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-pandemic-and-haemoglobin-disorders_V3.pdf. (Accessed: 23.04.2020)
6. British Society for Haematology. Advice on COVID-19 in patients with Sickle Cell Disease and Thalassaemia. Website: <https://b-s-h.org.uk/media/18244/hbp-hccs-response-to-covid-v9-200420.pdf> (Accessed: 23.04.2020)
7. American Society of Hematology. COVID-19 and Thalassaemia. Website: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-thalassaemia> (Accessed: 23.04.2020)
8. European Hematology Association. Webinar Session 3: SCD/Thalassaemia and COVID-19. Possible Risks and a Proposal for a Patient Pathway During the Pandemic. (Date 16 April 2020)
9. Motta I, De Amicis MM, Pinto VM, Balocco M, Longo F, Bonetti F, et al. SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: preliminary data from the Italian experience. *Am J Hematol.* 2020 Apr 20. doi: 10.1002/ajh.25840. [Epub ahead of print]
10. Ünal S. Orak Hücreli Anemi Tedavi ve İzlem. *Türk Hematoloji Derneği, Hematolog* 2014:4-1.
11. Abboud MR. Standard management of sickle cell disease complications. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020 Mar 12. pii: S1658-3876(20) 30026-1.
12. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1561-73.
13. Strouse JJ, Reller ME, Bundy DG, Amoako M, Cancio M, Han RN, et al. Severe pandemic H1N1 and seasonal influenza in children and young adults with sickle cell disease. *Blood.* 2010 Nov 4;116(18):3431-4.
14. Bundy DG, Strouse JJ, Casella JF, Miller MR. Burden of influenza-related hospitalizations among children with sickle cell disease. *Pediatrics.* 2010 Feb;125(2):234-43.
15. Beerkens F, John M, Puliafito B, Corbett V, Edwards C, Tremblay D. COVID-19 pneumonia as a cause of acute chest syndrome in an adult sickle cell patient. *Am J Hematol.* 2020 Apr 3. doi: 10.1002/ajh.25809. [Epub ahead of print]
16. Nur E, Gaartman AE, van Tuijn CFJ, Tang MW, Biemond BJ. Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Am J Hematol.* 2020 Apr 8. doi: 10.1002/ajh.25821. [Epub ahead of print]
17. De Luna G, Habibi A, Deux JF, Colard M, d'Alexandry d'Orengiani ALPH, Schlemmer F, et al. Rapid and Severe Covid-19 Pneumonia with Severe Acute Chest Syndrome in a Sickle Cell Patient Successfully Treated with Tocilizumab. *Am J Hematol.* 2020 Apr 13. doi: 10.1002/ajh.25833. [Epub ahead of print]
18. Secure SCD Registry. Surveillance Epidemiology of Coronavirus (COVID-19) Under Research European Exclusion. Website: <https://covidsicklecell.org/> (Accessed: 23.04.2020)

COVID-19 Enfeksiyonlarında İmmün Plazma Tedavisi ve Sonuçları

Convalescent Plasma Treatment and Results in COVID-19 Infections

Hüseyin Saffet Beköz¹ , Hülya Bilgen² , Seniye Sema Anak³ 

Öz

COVID-19 enfeksiyonu, solunum yollarını tutan SARS-CoV-2 (ağır akut solunum sendromuna yol açan coronavirus 2) olarak adlandırılan bir zoonotik virustan kaynaklanmaktadır; 2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde başlayarak tüm dünyada büyük bir pandemiye yol açan, yüksek mortalite oranları nedeniyle medikal ve sosyoekonomik bir karmaşaya neden olan, tedavisi henüz çok çeşitlilik gösteren, aşı ile korunması olmayan bir hastalıktır. Klinik bulgular (en sık ateş ve öksürük, daha nadir miyalji ve yorgunluk; nadiren baş ağrısı ve gastro-intestinal semptomlar görülür; nezle ve boğaz ağrısı görülmez) hafif başlayıp RDS ve şoka gidebilir, genellikle ağır seyretmektedir ve total mortalite %2-3 civarındadır. Yoğun bakımdaki hastalarda, Klorokin, Remdesivir, Lopinavir-ritonavir, sitokin salınımı sendromu için Tocilizumab ve Sarilumab (İnterlökin-6 antagonistleri), Kortikosteroidler, sekonder enfeksiyonlar için antibiyotikler, antifungaller, destek tedaviler, antikoagülanlar, non-invazif veya mekanik ventilasyonlar kullanılmaktadır, buna ilave olarak hastalığı tamamen iyileşen kişilerden toplanan plazma ile yapılan immün plazma tedavisi de uygulanmaktadır. İmmün plazma tedavisinin etkinliği için olası bir açıklama, immün plazmadan alınan antikorların viremiyi baskılayabilmesidir, erken immünite geliştireceğinden hastalığın erken evresinde uygulanması daha etkili olmalıdır. Pasif Antikor Tedavisi (immün plazma tedavisi), söz konusu patojene karşı immün sistemi aktive olmuş bireylerden patojene karşı duyarlı bireylere tedavi veya profilaksi amacıyla antikorların aktarılması olarak tanımlanmaktadır. Bu tedavinin olumlu sonuçlanmasında en önemli etkenlerden birisi nakledilen plazmada yeterli miktarda nötralizan antikorun olması, bir diğeri ise yaş gibi potansiyel risk faktörlerinin olduğu bireylerin tedavisine hızlı başlanması şeklinde özetlenebilir. İyileşen hastaların plazmasında zamana bağlı antikorların azalabileceği konusunda sınırlı çalışmalarda bu düşüş gözlenmemiştir. Özellikle bir tedavi olduğundan verici, ortam, işlemi yapacak merkezin ve personelin yeterliliği önemlidir. Bağışçı aday, hastanede yatarak tedavi görmüş bir kişi ise en az 24 saat ara ile iki nazofarenks sürüntü örneğinin SARS-CoV-2 moleküler test sonuçları "NEGATİF" bulunmalı ve klinik olarak (öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik vb.) iyileşmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olmalıdır. Gönüllü COVID-19 immün plazma bağışçısı olabilmek için "Tam Kan Bağışı" için gereken şartların mevcut olması gereklidir. İmmün plazma bağışçıları tercihen erkeklerden, gebe kalmamış (doğum/düşük/kürtaj) kadınlardan ve kan transfüzyonu yapılmamış kişilerden seçilmelidir. İmmün plazma bağışı, ilk bağışın yapıldığı tarih başlangıç tarihi olarak kabul edilmek kaydıyla, en az 7-10 günde bir olmak üzere bir ay içerisinde en fazla 3 kez yapılabilir. Plazmalardan, anti-SARS-CoV-2 titreleri nötralizan antikor değeri 1:80 ve üzerinde olanların seçilmesi, bu test yapılabilir hale gelene kadar, bu ölçüm yapılmadan 200-600 ml plazmanın aferezle alınması, patojen inaktivasyonu ve 30Gy ışınlanması önerilmektedir. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), halk sağlığı acil durumu sırasında COVID-19'dan (COVID-19 immün plazma) iyileşen bireylerden toplanan incelenen immün plazmanın yönetimi ve araştırılması konusunda sağlık hizmeti sağlayıcılarına ve araştırmacılara öneriler sunmak için bir rehber yayınlamıştır. Buna göre Covid-19 immün plazma adayı hasta uygunluk kriterleri şunları içerir: Laboratuvar onaylı COVID-19, şiddetli (nefes darlığı (dispne), solunum frekansı ≥ 30 / dak, kan oksijen saturasyonu ≤ 93 , PAO2 / FIO2 <300 , 24 ila 48 saat içinde akciğer infiltratları >50) veya hemen hayatı tehdit eden COVID-19 enfeksiyonu (solunum yetmezliği, septik şok, çoklu

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Hematoloji/Onkoloji/KHT Ünitesi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Transfüzyon Merkezi, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/Onkoloji/KHT Ünitesi, İstanbul, Türkiye

ORCID: H.S.B. 0000-0003-1237-8281;
H.B. 0000-0002-7424-8688;
S.S.A. 0000-0001-8489-7449

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Hüseyin Saffet Beköz, İstanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları Hematoloji/Onkoloji/KHT Ünitesi, İstanbul, Türkiye
E-posta: hsynbkz@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 04.05.2020

Atıf/Citation: Bekoz HS, Bilgen H, Anak SS. Convalescent Plasma Treatment and Results in COVID-19 Infections. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S68-S77. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0009>

organ disfonksiyonu veya yetersizliği) varlığı, hasta veya sağlık vekili tarafından bilgilendirilmiş onam alınması. Literatürde covid-19 immün plazmanın kullanımı ile ilgili üç çalışma vardır. Bu çalışmalar, kontrolsüz küçük vaka serilerinden oluşmaktadır ve eş zamanlı tüm hastalara diğer standart bakımlar ve anti viral ilaçlar verilmiştir. Ayrıca her üç çalışmada da tedavi iyi tolere edilmiş ve ciddi bir immün plazma ilişkili yan etki gelişmemiştir. Pilot çalışma sonuçları, immün plazmanın SARS-CoV-2 ile enfekte olan kritik hastalar için potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, hastaların eş zamanlı destekleyici bakım, araştırma tedavileri, antiviral ilaçlar da almaları ve çalışmalarda kontrol grubunun olmaması nedeni ile verilen immün plazmanın sağkalım üzerine katkıları net değildir. İmmün plazma ve / veya destekleyici bakımın herhangi bir klinik yarar sağlayıp sağlamadığı bu nedenle tam olarak bilinmemektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda iyileşmiş plazma transfüzyonunun güvenliği ve etkinliği iyi tasarlanmış, kontrollü, geniş vaka sayısı içeren klinik çalışmalar bağlamında incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID19 enfeksiyonu, immün plazma tedavisi

ABSTRACT

COVID-19 (coronavirus disease 2019) is a respiratory tract infection with a coronavirus thought to have originated as a zoonotic virus. In 2019, this outbreak began from Wuhan, China, causing a pandemic with a high mortality rate and medical and socioeconomic turmoil all over the world and with no proven treatment and vaccination. Clinical findings (commonly fever, cough, rarely headache, gastrointestinal symptoms; rhinorrhea, sneezing, sore throat are unusual) starting mildly, progress (in some cases) to the point of respiratory distress and shock. Mortality rate among is generally about 2% to 3% in severe cases. For patients with severe disease in ICU, drugs like Chloroquine and hydroxychloroquine, Remdesivir, Lopinavir-ritonavir, Tocilizumab and Sarilumab (Interleukin-6 antagonists for cytokine release syndrome), Corticosteroids, antibiotics for secondary infections, antifungals, antivirals, supportive treatment, anticoagulants, non-invasive or mechanical ventilations are being used; in addition to them, immune convalescent plasma from cured patients is being used recently. The efficacy of immune convalescent plasma for patients in ICU, might come from the suppression of viremia by antibodies; early usage may result with early immunity. Passive Antibody Treatment (immune convalescent plasma) is defined as transfer of antibodies from patients with activated immune system against this pathogen to severe patients for treatment or prophylaxis. Sufficient levels of neutralizing antibodies in plasma and early treatment for patients with high risk factors are the key factors for the success of this treatment. Loss of these antibodies in time could not be proven in limited number of studies. For this specific treatment, the donors, and the experience of the center and staff is crucial. The donor, if treated inpatient, must have two negative molecular nasopharyngeal swab tests for SARS-CoV-2, at least 24 hours apart Their clinical findings (cough, fever, dyspnea, fatigue, etc) must have disappeared for at least 14 days. The rules for being a blood donor should also be checked. Males, women with no history of pregnancy and no transfusion in the past are preferable. Immune plasma donation might be applied for three times/month (7-10 days apart) starting from the initial donation. The convalescent plasma, must have >1:80 neutralizing antibody titers for anti-SARS-CoV-2 if possible. Until the test becomes possible, 200-600 ml of plasma should be collected by apheresis and pathogen inactivation and irradiation (30Gy) must be considered. FDA from USA prepared a guide for this procedure. According to this guide, this treatment must be given to severe COVID-19 patients with the following findings: laboratory proven COVID-19, severe (dyspnea, respiration rate ≥ 30 /min, blood oxygen saturation ≤ 93 , PAO₂ / FIO₂ <300, increasing lung infiltration >50% in 24-48 hours) or life threatening (respiratory failure, septic shock, multiorgan dysfunction or failure); informed consent is also needed. There are three main studies for the usage of immune convalescent plasma for COVID-19. These studies are with small number of patients, uncontrolled and together with standart therapies and antivirals. In all three studies, this treatment is well tolerated without any severe side effects. The results of these pilot studies showed that immune convalescent plasma might be a potential treatment for SARS-CoV-2 (+), critical patients. But, the effect of convalescent plasma on overall survival is still obscure as these patients are also getting supportive care, experimental drugs, antivirals and there were no control groups. So the clinical efficacy of immune convalescent plasma and/or supportive care could not be estimated clearly. The effect and safety of convalescent plasma transfusions for SARS-CoV-2 (+) patients must be tested with well designed, controlled studies with more patients.

Keywords: COVID19 infection, immune convalescent plasma treatment

GİRİŞ

COVID-19 enfeksiyonu, solunum yollarını tutan ve yeni tanımlanan SARS-CoV-2 (ağır akut solunum sendromuna yol açan coronavirus 2) olarak adlandırılan bir zoonotik virustan kaynaklanmaktadır. İnsana da mutasyonlar ile değişerek adapte olan bir virustur. SARS (ağır akut solunum sendromu) and MERS (Orta Doğu solunum sendromu) ile aynı gruptadır (1,2).

COVID-19 enfeksiyonu, 2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan şehrinden başlayarak tüm dünyada büyük bir pandemiye yol açan, yüksek mortalite oranları nedeniyle medikal ve sosyoekonomik bir karmaşaya neden olan, tedavisi henüz çok çeşitlilik gösteren, aşı ile korunması olmayan bir hastalıktır.

Hastalık asemptomatik, orta ve ağır tablolarda seyretmektedir. Klinik bulguları olanlar genellikle ağır seyretmektedir ve total mortalite %2-3 civarındadır (bu değerler kesin değildir, ülkeye, hafif veya asemptomatik olgu oranlarına göre değişmektedir) (3,4).

Değişik klinik düzeylerde seyreden COVID-19'da risk grupları belirlenmeye çalışılmaktadır. Saptanan risk grupları: Yaşlılar: bu risk aşağı yukarı 60 yaşında başlar ve ilerleyen yaşla birlikte artar; Erkeklerde daha sık görülmektedir; Temel rahatsızlıkları bulunanlar: yüksek tansiyon, şeker hastalığı, akciğer hastalıkları (örneğin KOAH), kanser hastalıkları, bağışıklık sistemi zayıf olanlar, başka türden tıbbi temelli özel bağışıklık sistemi zayıflığı bulunanlar; Bir temel hastalığı bulunanlar olarak sıralanabilir (3,5).

Çocuklarda enfeksiyon nadirse de, ağır geçen (özellikle altta yatan, immün süpresyon yapan başka hastalıkları olan) olgular da görülebilmektedir. En çok süt çocukları etkilenmektedir, ancak çok ağır seyretmemektedir (6).

Enfekte kişilerle temas çok önemlidir. Klinik bulgular her sistemi etkileyebilir. Klinik bulgular (en sık ateş ve öksürük, daha nadir miyalji ve yorgunluk; nadiren baş ağrısı ve gastro-intestinal semptomlar görülür; nezle ve boğaz ağrısı görülmez) hafif başlayıp solunum sıkıntısı (RDS) ve şoka gidebilir. Dispne orta ve ağır vakalarda sıktır (7). Çocuklarda mental değişiklikler, taşikardi veya bradikardi, uzamış kapiller dolma zamanı, taşipne, ciltte renk değişiklikleri, peteşi, purpura, oligüri, hipertermi veya hipotermi görülebilir (8).

Tanıda nazofarenjial dokudan alınan örnekte PCR standarttır, akciğer görüntülemesi (PA grafi ve bilgisayarlı tomografi, ultrason) yardımcı olabilir. Periferik oksijen satürasyonu izlenmelidir. Diğer virüsler da dışlanmalıdır. Rutin kan testleri (Tam Kan Sayımı (lökopeni, lenfopeni, anemi, trombositoz veya trombositopeni), koagülasyon testleri (protrombin zamanında uzama, D-dimer ve fibrinojende artış), hepatik (AST, ALT) ve renal testler, ağır vakalarda LDH ve kan kültürleri) gereksinime göre yapılır. Prokalsitonin düzeyi, sekonder enfeksiyonlar dışında normaldir (9).

Tedavide hastanın görüntülenmesinde pnomoni, hızlı giden hastalık, risk faktörlerinin varlığı hastane bakımını gerektirir. WHO kriterlerine göre, erişkinde taşipne (solunum sayısı >30/dak) ile giden ağır pnomoni, ağır solunum güclüğü, SpO₂ <%93 varsa, çocukta sentral siyanoz veya SpO₂ <%90, ağır solunum yetmezliği bulguları (hırıltı, göğüste çekilmeler, vb), sıvı içememe veya anne sütü alamama, letarji, bilinç bulanıklığı, konvülsiyon, yaşa göre ağır taşipne, ağır komplikasyonların (septik şok, ARDS, vb) varlığı yoğun bakıma gitme kriterleridir. Standart hastalarda, Klorokin, Azitromisin kullanılmaktadır (10,11); Yoğun bakımdaki hastalarda, Klorokin, Remdesivir, Lopinavir-ritonavir, sitokin salınımı sendromu için Tocilizumab ve Sarilumab (İnterlökin-6 antagonistleri), Kortikosteroidler, sekonder enfeksiyonlar için antibiyotikler, antifungaller, antiviraller, destek tedaviler, antikoagülanlar, non-invaziv veya mekanik ventilasyonlar kullanılmaktadır (12,13). Bu hastalarda Ebola, SARS ve MERS'de de denenen İmmün plazma tedavisi kullanıma girmiştir. Hastalığı tamamen iyileşen kişilerden toplanan plazma hastaya uygulanmaktadır. Uzun dönemde, hiperimmün globüline gidebilecek bu tedavinin etkinliği randomize çalışmalarla da araştırılmaktadır (14). Bu konudaki bilgiler, aşağıda özetlenecektir.

Hastalığa bağlı komplikasyonlar, ARDS, septik şok, böbrek ve miyokard zedelenmesi, sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, multiorgan yetmezliği sıralanabilir. İntubasyonlu hastalarda fatalite daha yüksektir. Uzun dönemde ortaya çıkabilecek sorunlar henüz bilinmemektedir.

Etki Mekanizması

İmmün plazma tedavisinin etkinliği için olası bir açıklama, immün plazmadan alınan antikorların viremiyi baskılayabilmesidir. Schoofs ve arkadaşları, HIV-1'e karşı geniş bir nötralize edici antikor olan 3BNC117 aracılı immünoterapinin, HIV-1'e karşı, konakçı humoral bağışıklığını arttırdığını bildirdi. Bir in vivo çalışma ayrıca bu antikorun etkilerinin sadece viral klirens ve yeni enfeksiyonu engelleme ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda enfekte olmuş hücre klirensinin hızlanmasını da sağladığını gösterdi. Viremi, çoğu viral hastalıkta enfeksiyonun ilk haftasında zirve yapar. Hasta genellikle 10-14. günlerde birincil bağışıklık yanıtı geliştirir ve bunu virüs klirensi izler. Bu nedenle, teorik olarak, iyileşme plazmasının hastalığın erken evresinde uygulanması daha etkili olmalıdır (15).

Virüsün yeni ve RNA tabanlı olduğu düşünüldüğünde ise virüsü direk hedefleyen ilaç çalışmaları umut verici olmakla beraber henüz bu da geliştirilememiştir. Bu nedenle ilk akla gelen ve direkt SARS-CoV-2'yi hedefleyebilecek en hızlı tedavi seçeneklerinden biri ve en kolay görüleni bu hastalığı atlatan insanların bu virüse karşı antikor içerdiği kabul edilen serum veya plazmalarının gerek koruyucu ve gerekse de tedavi amaçlı olarak kullanılmasını içermektedir. Bu kullanım aşından farklı olarak pasif antikor tedavisi sınıfına girmekte olup fayda ve riskleri de bünyesinde bulundurmaktadır. Pasif Antikor Tedavisi (PAT - immün plazma tedavisi), söz konusu patojene karşı immün sistemi aktive olmuş bireylerden patojene karşı duyarlı bireylere tedavi veya profilaksi amacıyla antikorların aktarılması olarak tanımlanmaktadır.

Bu kapsamda tarihsel olarak Pasif Antikor Tedavisi'ni ele alacak olursak, 1890'larda Behring ve Kitasato'nun bakteriyel toksinlere karşı spesifik antikorların koruyucu olabileceği düşüncesi ile başlamış ve geliştirilmiştir (16).

Hastalığa karşı spesifik antikor tedavisi hedeflenen patojenlere karşı aşılardan hayvanlardan veya düşünülen hastalığı atlatan insanlardan alınan serumların transferiyle yapılmıştır. Hayvan menşeli serum kullanımı -türe özgü proteinler içerdiğinden verilen insanlarda antijen-antikor kompleks hasta-

lıklarından olan aşırı duyarlılığa neden olabilme riskini beraberinde getirmiştir (17).

Konu SARS-CoV-2 açısından değerlendirildiğinde ise immün plazmada, asıl amaç enfekte olan hastalardaki virüslerin hızla nötralizasyonudur. Bunun yanında antikora bağımlı enfekte hücrelerde toksisite ve sonrasında fagositozu da amaçlanmaktadır. Bu antikorların elde edilmesindeki en kolay yol hastalığı iyileşerek atlatmış olan bireylerden plazma alınmasıdır.

Bu tedavinin olumlu sonuçlanmasında en önemli etkenlerden birisi nakledilen plazmada yeterli miktarda nötralizan antikorun olması, bir diğeri ise yaş gibi potansiyel risk faktörlerinin olduğu bireylerin tedavisine hızlı başlanması şeklinde özetlenebilir. Kısaca iyileşen hastaların bağışıklık sistemleri virüse karşı farklı reaksiyon vermiş olduğundan yeterli miktarda antikor oluşmamış veya çok az ihtimalde olsa hiç oluşmama olasılığı dikkate alınarak tedavi yönlendirilmelidir. İlk plazma tedavisini takiben 1 hafta sonrası yapılacak tedavide başka bir vericinin plazması veya hastaya bir vericiden değil birkaç vericiden alınan plazmanın verilmesi daha uygun görülmektedir (19). Bu güncel durum için geçerli fakat ilerleyen dönemlerde nötralizasyon açısından verilmeden önce etkinlik testinin yapılması da beklenmektedir. Örneğin SARS çalışmasında incelenen 99 örnekten 87'sinde nötralizan antikorlar tespit edilmiştir (20).

Bunun yanında iyileşen hastaların plazmasında zamana bağlı antikorların azalabileceği de dikkate alınmalıdır. Çin'de yapılan bir basın açıklamasında Covid-19 plazma tedavisi ile 245 hastanın 91'inde iyileşme görüldüğü bildirilmiş, immün plazma tedavisinin hastalarda güvenli ve etkin olduğu açıklanmıştır. En önemlisi de muhtemelen virüsün ilk çıktığı yer olduklarından bu konuda daha ilerlemiş olmalarından dolayı verilmek üzere alınan plazmalarda nötralizan antikorların varlığını belirlemiş olmalarıdır.

Wan ve arkadaşlarının (20) yapmış olduğu bir çalışmada monoklonal antikorun koronavirüs saçağına bağlanması sonrası virüste konformasyonel değişiklikler meydana gelerek proteolitik aktivasyona daha yatkın bir hale gelmektedir. Antikor hücre yüzey IgG Fc reseptörüne bağlanarak kanonik viral-reseptör bağımlı yolak üzerinden virüsün hücreye girişine ne-

den olabilmektedir. Kısaca bu antikor/Fc reseptör kompleks virüsün hücreye girişi için reseptör haline gelebilmektedir. Bu husus, diğer bir koronavirüs hastalığı olan MERS için tanımlanmış olup SARS-CoV-2 içinde dikkat edilmesi gereken olası bir risktir. Bununla beraber güncel olarak Covid-19'a karşı planlanan PAT tedavisinde hedef hastalığı atlatmış bireylerde yüksek titreli anti-SARS-CoV-2 antikorlu içeren plazma alınması sonrası hasta tedavisi olduğundan bu risk ihmal edilebilecek düzeydedir. Bunun yanında bir diğer risk olarak antikor tedavisinin kazanılmış bağışıklığın gelişimini baskılama riski de söz konusudur. Bu durum PAT tedavisinde yeterli titrede antikor seviyesinin hastalık tamamen ortadan kalkana kadar sağlanmasını gerektirmekle beraber dışarıdan verilen antikorların metabolize edilerek ortadan kalkmasından dolayı bir immün hafızanın oluşamayacağını da dikkate almak gerekmektedir (21).

Bu nedenle PAT tedavisi doğrudan virüsü hedefleyen başka bir tedavinin olmadığı koşullarda, örneğin günümüz koşullarında Covid-19 tedavisi için kullanılabilir görülürken iyileşme süreci sonrası hastalığın tekrar bulaşmasını etkilemeyecektir. Bununla birlikte Covid-19 pozitif ağır ve kritik ileri evre hastalarda da immün plazma uygulaması ile klinik ve laboratuvar iyileşme gerçekleştiği de gösterilmiştir.

İmmün Plazma Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gerekenler ve Gereksinimler

İmmün plazma tedavisi için bağışçıdan plazma hazırlanması bazı ayrıcalıklar içermektedir. Normalde infeksiyon geçiren kişinin bağışçı seçim kriterlerinde 28 günden önce bağışçı kabul edilememesi gerekirken immün plazma bağışçısı bu kriterden muaf tutulmaktadır. İmmün plazma tedavisinde dikkat edilmesi gerekenler aşağıda sıralanmıştır (22).

1. Bu tedaviyi yapacak personelin olası riskler ve etkinlikler açısından eğitilmiş olması
2. Hastalığı immün plazma tedavisi almadan atlatan plazma verebilecek sağlıklı bireylerin seçim kriterlerinin oluşturulması ve diğer hastalıklar açısından incelenmiş olması
3. Transfüzyon Merkezi veya aferez imkanlarının yeterli olması

4. Serolojik testlere hâkim viroloji analiz laboratuvarları hem SARS-Cov-2 ve hem de nötralizasyon antikor tespiti ve titresi için var olması
5. Vericiden bulaşabilecek olası diğer hastalık risklerinin en aza indirilmiş olması
6. İmmün plazma için protokollerin açık olarak ve ilgili dokümantasyonun ayrıntılı hazırlanması
7. Kullanılan diğer tedavilerin ayrıntılı olarak dokümantasyonu
8. Hastanın diğer hastalıkları varsa onlar için verilen ilaçların da dokümantasyonu
9. Etik kurallar ve verilerin sağlıklı kurullarınca denetlenmesi ve ilgili kurumlara raporlanması
10. İmkân dahilinde nakledilecek serumda nötralizan antikor titresinin bilinmesi ve gerektiğinde diğer serumlar ile etkin doza ulaşmak için karıştırılması
11. Profilaktik mi yoksa tedavi için mi verileceği dikkate alınarak dozlanması gerekir, profilakside daha az doz kullanılabileceği dikkate alınmalıdır
12. Hekim ve yardımcı personelinin bilgilerinin sürekli oluşan yeni durum ile ilgili güncellenmesi
13. Toplumda hastalığın ciddiyetinin farkındalığının artırılması ve bu sayede çekinmeden karantinaya girerek hastalığın erken döneminde bu tedavi imkanından yararlanabileceğinin bilinçlendirilmesi
14. İmmün plazma tedavisinin sadece geçici koruma sağladığı hasta bu sayede iyileşse bile onu bir sonrakinden korumayacağını farkındalığının oluşturulması
15. Antikorların vericilere göre hastalık üzerindeki etkinliğinin kayıt altına alınması ve ileride etkin antikor seçimi için numunelerinin saklanması. Bu genetik mühendislik çerçevesinde hangi antikorun hastalık olmadığına üretilmesi gerektiği konusunda fikir verecek olup aşı çalışmalarını için de mutlaklıdır (23).

COVID-19 İmmün Plazma Bağışçı Adaylarının Seçimi İçin Gereken Şartlar

COVID-19 İmmün Plazma bağışçıları, ulusal mevzuata uygun olarak, tam kan bağışçı için gereken koşulların yanı sıra aşağıda yer alan istisnai şartları da karşılıyor olmalıdırlar. COVID-19 virüs enfeksi-

yonuna yakalanmış ve sonrasında iyileşmiş bireylerin bağışçı olabilmeleri için (24):

1. Tüm bağışçı adaylarının mutlaka COVID-19 enfeksiyonu tanısı aldığına dair laboratuvar test sonucu olmalıdır
2. Bağışçı adayı, hastanede yatarak tedavi görmüş bir kişi ise en az 24 saat ara ile iki nazofarenks sürüntü örneğinin SARS-CoV-2 moleküler test sonuçları "NEGATİF" bulunmalı ve klinik olarak (öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik vb.) iyileşmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olmalıdır.
3. En az 24 saat ara ile yapılmış iki "NEGATİF" moleküler test sonucu olmayan COVID-19 immün plazma bağışçıları için COVID-19 tanısı almış ancak tedavi ve/veya karantina sürecini evde tamamlayan bağışçı adaylarının klinik olarak tam iyileşmesinin üzerinden en az 28 gün geçmiş ve bağış öncesinde nazofarenks sürüntü örneğinden çalışılmış SARS-CoV-2 moleküler test sonucu "NEGATİF" olmalıdır. Bu kişilerin hastalık dönemine ait kayıtları eksiksiz, takip edilebilir ve dokümanite edilebilir olmalıdır.
4. COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş kişilerin, immün plazma bağışçısı olmaları gönüllülük esasına dayanır. Gönüllü COVID-19 immün plazma bağışçısı olabilmek için "Tam Kan Bağışı" için gereken şartların mevcut olması gerekliliği kapsamında; Bağışçı adayının yasal mevzuata uygun olarak aferez bağışçısı olabilmesi için gerekli sorgulamanın yapılması; Kısa Fizik Muayene, Kan Bağışçısı Kayıt Formu, Kan Bağışçısı Sorgulama Formu, Aferes Bağışçısı Bilgilendirmiş Onam Formu'nun COVID-19 İmmün Plazma Bağışçı Sorgulama Formu ve COVID-19 İmmün Plazma Bağışçısı Bilgilendirme ve Onam Formu'nun birlikte doldurulması ve değerlendirilmesi (22),
5. Bağışçı adaylarında, mikrobiyolojik tarama testlerinin (serolojik olarak HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1-2 ve anti-sifiliz Ab testleri ve yapılabiliyorsa HBV-DNA, HCV-RNA, HIV 1,2-RNA Nükleik Asit Amplifikasyon Tarama (NAT) testlerinin çalışılması gerekmektedir.
6. İmmün plazma bağışçıları tercihen erkeklerden, gebe kalmamış (doğum/düşük/kürtaj) kadınlar-

dan ve kan transfüzyonu yapılmamış kişilerden seçilmelidir. Doğum ya da düşük yapmış kadınların ve kan transfüzyonu yapılmış kişilerin bağışçı olabilmeleri için HLA antikorları açısından taranmaları ve negatif olduklarının gösterilmesi gerekmektedir (24)

7. COVID-19 İmmün Plazma bağışçıların antikor tarama (İndirekt Coombs) test sonucu negatif olmalıdır.
8. İmmün plazma bağışı, ilk bağışın yapıldığı tarih başlangıç tarihi olarak kabul edilmek kaydıyla, en az 7-10 günde bir olmak üzere bir ay içerisinde en fazla 3 kez yapılabilir. Bir bağışçıdan bir ay içerisinde en fazla 1800 ml plazma toplanabilir (25).

COVID-19 İmmün Plazma Bağışçıları ve Ürüne Uygulanacak İşlemler

1. Teknik imkanlar olarak verdiği takdirde plazmalardan, anti-SARS-CoV-2 titreleri nötralizan antikor değeri 1:80 ve üzerinde olanların seçilmesi veya ELISA testi ile bu değere karşılık gelen eşik değer literatürde tanımlandıktan sonra, bu eşik değer üzerinde antikor değeri olanların seçilmesi gerekmektedir (26).
2. Test yapılabilir hale gelene kadar, bu ölçüm yapılmadan alınan plazmalardan antikor titresi tayini için numune ayrılmalı ve dondurularak saklanmalıdır,
3. Transfüzyon güvenliğini mümkün olan en üst düzeye çıkarabilmek adına alınan plazmaların "Patojen İnaktivasyonu"na tabi tutulması önerilmektedir.
4. Plazma bağışı için aferez yöntemi seçilmelidir. Bağışçılardan bu kapsamda antikoagülan solüsyon miktarı göz ardı edilerek 200 ila 600 ml plazma toplanabilir. 200 ml'nin üzerinde bileşen toplanması halinde bileşenler, 200 ml'lik bölünmüş bileşen olarak ayrı ayrı etiketlenmeli (27).
5. Takip edilebilirlik sağlanmalıdır.
6. COVID-19 immün plazma, toplama işlemini takiben toplanan plazma 6 saat içerisinde dondurulmadan kullanılacak ise 30 Gy ışınlanmalıdır. Altı saat içerisinde kullanılmayacak olan bileşenler için "Kan Hizmet Birimleri İçin Ulusal Stan-

dartlar” rehberine uygun olarak aferez işleminin tamamlanmasından sonraki ilk 6 saat içinde dondurma işlemine başlanılmış olmalıdır (28).

Araştırmalar ve Klinik Kullanım

Literatürde COVID-19 immün plazmanın kullanımını ile ilgili üç çalışma vardır. Bu çalışmalar, kontrolsüz küçük vaka serilerinden oluşmaktadır ve eş zamanlı tüm hastalara diğer standart bakımlar ve anti viral ilaçlar verilmiştir. Ayrıca her üç çalışmada da tedavi iyi tolere edilmiş ve ciddi bir immün plazma ilişkili yan etki gelişmemiştir.

İlk çalışmada, Real-time viral RNA testi ile doğrulanmış on ciddi hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. 1: 640’ın üzerinde nötralizan antikor titerlerine sahip, yakın zamanda iyileşmiş donörlerden elde edilen 200 mL immün plazma dozu, maksimum destekleyici tedavi ve antiviral ajanlara ilave olarak hastalara verilmiş, immün plazma transfüzyonundan sonra, beş vakada nötralize edici antikor seviyesi hızla 1: 640’a yükselirken, diğer dört vakadan daha yüksek bir seviyede (1: 640) korunmuştur. Klinik semptomlar, 3 gün içinde oksihemoglobin saturasyonunun artmasıyla birlikte önemli ölçüde iyileşmiştir. Artmış lenfosit sayıları ($0.65 \times 10^9 / L$ ’ye karşı $0.76 \times 10^9 / L$) ve azalmış C-reaktif proteini ($55.98 \text{ mg} / L$ ’ye karşı $18.13 \text{ mg} / L$) dahil olmak üzere, transfüzyonla karşılaştırıldığında çeşitli parametrelerde iyileşme eğilimi göstermiştir. Radyolojik incelemeler 7 gün içinde akciğer lezyonlarının değişen derecelerde düzeldiğini göstermiştir. Daha önce viremi olan yedi hastada transfüzyondan sonra viral yük saptanamamıştır. Hiçbir ciddi yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (29).

İkinci çalışma, aşağıdaki kriterleri karşılayan, laboratuvarında doğrulanmış COVID-19 ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan 5 kritik hastadan oluşan vaka serisinden oluşmaktadır: Vaka özelliklerinde, antiviral tedaviye rağmen hızlı progresyon ve sürekli yüksek viral yük ile ağır pnömoni; Pao₂ / Fio₂ <300 saptanmış ve mekanik ventilasyon yapılmıştı.

Beş vakanın tümü, COVID-19’dan iyileşen 5 hastadan elde edilen, SARS-CoV-2’ye spesifik antikor (IgG) bağlayıcı titresi 1: 1000’den büyük ve 40’tan büyük nötralizasyon titreye sahip immün plazma

transfüzyonu ile tedavi edildiler. İmmün plazma başvurudan 10 ila 22 gün arasında uygulandı

Beş hastanın tamamı (yaş aralığı, 36-65 yaş; 2 kadın) tedavi sırasında mekanik ventilatöre bağlıydı ve antiviral ajanlar ve metilprednizolon almıştı. Plazma transfüzyonunu takiben, 5 hastanın 4’ünde 3 gün içinde vücut ısısı normaleye döndü, SOFA skoru düştü ve PAO₂ / FIO₂ 12 gün içinde arttı (aralık, 172-276 öncesi ve sonrası 284-366). Viral yükler de transfüzyondan sonraki 12 gün içinde azaldı ve negatif hale geldi, ayrıca transfüzyondan sonra SARS-CoV-2’ye özgü ELISA ve nötralize edici antikor titreleri arttı (öncesinde 40-60, 7. günde 80-320 aralığında). ARDS, transfüzyondan 12 gün sonra 4 hastada düzeldi ve tedaviden 2 hafta sonra 3 hasta mekanik ventilatörden ayrıldı. Beş hastanın 3’ü hastaneden taburcu edildi (kalış süresi: 53, 51 ve 55 gün) ve 2’si transfüzyondan 37 gün sonra stabil durumdaydı (30).

Üçüncü çalışmada, destekleyici bakım, anti viral tedavi ve immün plazma alan, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan dört kritik hastanın vaka raporları sunulmaktadır. Vakaların yaşları sırasıyla 69, 55, 73, 31 idi. Üçü mekanik ventilatöre bağlıydı. Dört hastanın tümü (vakalardan biri gebe) SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra iyileşmiştir. Üç vaka taburcu edilirken, 1 vaka normal yoğun bakıma refere edilmiştir (31).

İmmün Plazma Alıcı Kriterleri

Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA), halk sağlığı acil durumu sırasında COVID-19’dan (COVID-19 immün plazma) iyileşen bireylerden toplanan incelenen immün plazmanın yönetimi ve araştırılması konusunda sağlık hizmeti sağlayıcılarına ve araştırmacılara öneriler sunmak için rehberlik yayınlamıştır. Buna göre Covid-19 immün plazma adayı hasta uygunluk kriterleri şunları içerir:

- Laboratuvar onaylı COVID-19
- Şiddetli veya hemen hayatı tehdit eden COVID-19, Örneğin:
 - o Şiddetli hastalık aşağıdakilerden biri veya daha fazlası olarak tanımlanır:
 - § Nefes darlığı (dispne),
 - § Solunum frekansı $\geq 30 / \text{dak}$,
 - § Kan oksijen saturasyonu ≤ 93 ,
 - § PAO₂ / FIO₂ <300,

§ 24 ila 48 saat içinde akciğer infiltratları > % 50
o Hayatı tehdit eden hastalık aşağıdakilerden
biri veya daha fazlası olarak tanımlanır:

§ Solunum yetmezliği,

§ Septik şok,

§ Çoklu organ disfonksiyonu veya yetersizliği

- Hasta veya sağlık vekili tarafından bilgilendirilmiş onam (32).

Türkiye'de de Sağlık Bakanlığı Covid 19 pozitif hastalarda da araştırılmak üzere, benzer endikasyonlar ile hastalara immün plazma kullanılmasını onaylamıştır (28).

SONUÇ

Pilot çalışma sonuçları, immün plazmanın SARS-CoV-2 ile enfekte olan kritik hastalar için potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermektedir. İmmün plazmanın transfüzyonu ile ilişkili ciddi bir advers reaksiyon gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte, hastaların eş zamanlı destekleyici bakım, araştırma tedavileri, antiviral ilaçlar da almaları ve çalışmalarda kontrol grubunun olmaması nedeni ile verilen immün plazmanın sağkalım üzerine katkıları net değildir. İmmün plazma ve / veya destekleyici bakımın herhangi bir klinik yarar sağlayıp sağlamadığı bu nedenle tam olarak bilinmemektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda iyileşmiş plazma transfüzyonunun güvenliği ve etkinliği iyi tasarlanmış, kontrollü, geniş vaka sayısı içeren klinik çalışmalar bağlamında incelenmelidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- S.S.A.; Veri Toplama- S.S.A., H.S.B., H.B.; Veri Analizi/Yorumlama- S.S.A., H.S.B., H.B.; Yazı Taslağı- S.S.A., H.S.B., H.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.S.A., H.S.B., H.B.; Son Onay ve Sorumluluk- S.S.A., H.S.B., H.B.; Malzeme ve Teknik Destek- S.S.A., H.S.B., H.B.; Süpervizyon- S.S.A.

Author Contributions: Conception/Design of Study- S.S.A.; Data Acquisition- S.S.A., H.S.B., H.B.; Data Analysis/Interpretation- S.S.A., H.S.B., H.B.; Drafting Manuscript- S.S.A., H.S.B., H.B.; Critical Revision of Manuscript- S.S.A., H.S.B., H.B., E.Y.;

Final Approval and Accountability- S.S.A., H.S.B., H.B.; Technical or Material Support- S.S.A., H.S.B., H.B.; Supervision- S.S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. WHO: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report--51. WHO website. Published March 11, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf> 2.
2. 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(4):536-44.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *2020;395(10223):507-513.*
4. CDC: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Summary. CDC website. Updated March 26, 2020. Reviewed March 26, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html>
5. WHO: Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected: Interim Guidance. WHO website. Updated March 13, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-ncov-infection-is-suspected>
6. Lu X, Zhang L, Du H et al: SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663-5

7. Babiker A, Myers CW, Hill CE, et al. SARS-CoV-2 testing. *Am J Clin Pathol* 2020;XX:1-3 DOI: 10.1093/ajcp/aqaa052
8. WHO: Global Surveillance for Human Infection With Coronavirus Disease (COVID-19): Interim Guidance. WHO website. Updated February 27, 2020. Accessed April 6, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
9. WHO: Laboratory Testing Strategy Recommendations for COVID-19: Interim Guidance. Updated March 21, 2020. Accessed April 6, 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331509/WHO-COVID-19-lab_testing-2020.1-eng.pdf
10. Hinton DM: [Letter granting emergency use authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the Strategic National Stockpile for treatment of coronavirus disease 2019.] FDA website. Published March 28, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.fda.gov/media/136534/download>
11. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al: Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
12. Jin YH, Cai L, Cheng ZS et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4.
13. Cao B, Wang Y, Wen D et al: A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* March 18, 2020;1-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282 [Epub ahead of print]
14. FDA: Investigational COVID-19 Convalescent Plasma--Emergency INDs. FDA website. Updated April 3, 2020. Accessed April 6, 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-ber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>
15. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9
16. Casadevall, Arturo; Scharff, Matthew D. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Aug;38(8):1695-702.
17. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA.. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(9):695-703.
18. Türkiye Bilimler Akademisi ,Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu ,21.Nisan 2017 ISBN: 978-605-2249-43-7, Ankara
19. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK., et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):919-22.
20. Zhang JS, Chen JT, Liu YX, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147-50.
21. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020; 94(5). pii: e02015-19. doi: 10.1128/JVI.02015-19
22. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi. Erişim 19 Nisan 2020. https://www.kanver.org/Upload/Dosya/ulusal_kan_rehberi.pdf
23. WHO Blood Regulators Network (BRN), "Interim position Paper on blood regulatory response to the evolving out-break of the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2." erişim 19 Nisan 2020. https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasm 19 Nisan 2020.
24. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ideprocess-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>

25. Council of Europe, European Committee on Blood Transfusion (CD-P-TS). 19th Edition of the Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of Blood Components. <https://www.edqm.eu/en/bloodguide> 12. Epstein, J., Burnouf, T. (On behalf of the ISBT Working Party on Global Blood Safety). Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma, erişim 19 nisan 2020.
26. International Society of Blood Transfusion :Erişim 19.Nisan. 2020 http://isbtweb.org/fileadmin/user_upload/Points_to_consider_in_the_preparation_of_COVID_convalescent_plasma_-_200331_ISBT_WP_GBS_Final.pdf
27. American Association of Blood Banks , erişim 19 Nisan 2020. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/COVID-19-Convalescent-Plasma-Collection.pdf>
28. T.C Sağlık Bakanlığı, <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-PlazmaUygulamaRehberi.pdf> erişim 20.Nisan.2020
29. Duan, K., Liu, B., Li, C. et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. March 23, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>
30. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783
31. Zhang B, Liu S, Tan T, et al, Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV2 infection. Chest. 2020 Mar 31. pii: S0012-3692(20)30571-7. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039. [Epub ahead of print]
32. FDA, “Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Emergency INDs.”, erişim 25 Mart 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds>



COVID-19 Pandemi Döneminde Diş Hekimliği Uygulamaları

Dental Practices During COVID-19 Pandemic

Nursen Topcuoğlu¹

ÖZ

Diş hekimi, mikrobiyotası olan bir alanda hastalarla yüz yüze çalışan, çalışma sırasında sıklıkla tükürük, kan ve dişeti oluk sıvısı gibi vücut sıvılarına maruz kalan ve kullandığı hızla dönen hava ve su ile çalışan keskin aletler ile yapılan işlemlerle solunum ve damlacık yoluyla bulaşan enfeksiyon riskine en yüksek düzeyde maruz kalan meslek grubundadır. Bu nedenle yeni koronavirus enfeksiyonu-2019 (COVID-19) pandemisi süresince uygulanacak geçici rehberler hazırlanmıştır. Bu rehberlere göre, COVID-19 pandemisi sürecinde olası ya da onaylanmış COVID-19 tanısı alan ya da şüphesi bulunan bireylerin rutin diş tedavileri yapılmaması ve diğer tüm bireyler için acil olmayan diş tedavilerinin ertelenmesi yönünde karar alınmıştır. Pandemi sürecinde diş hekimliğinde acil uygulamalar, standart enfeksiyon kontrol önlemleri doğrultusunda ve ancak kişisel koruyucu ekipmanlarda özel değişiklik gibi bir takım eklemeler ile gerçekleştirilebilmektedir. Bu doğrultuda, her klinik kendi risk analizini yaparak bu döneme özel protokoller düzenlemelidir. Bu derlemede, COVID-19 pandemi döneminde diş hekimlerine rehber olması amacıyla, diş hekimliği işlemleri için önerilen kişisel koruyucu donanımlardaki farklılıklar, hasta kabul kriterleri; triaji ile COVID-19 şüpheli hastaların yönlendirilmesi ve hasta bakımı ile ilgili Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA), Türk Diş Hekimliği Birliği (TDB) ve T.C. Sağlık Bakanlığı önerileri doğrultusunda oluşturulmuş algoritmalar anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, diş hekimliği, standart önlemler

ABSTRACT

Dentists are exposed to the highest risk of occupational respiratory and droplet infections by working face-to-face with patients in an area that exists microbiota, often exposed to body fluids like saliva, blood and gingival crevicular fluid during the study, and procedures performed with air and water powered sharp instruments. So, interim guidelines were prepared during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. According to the guidelines, dental facilities postponed elective procedures, surgeries, and non-urgent dental visits, and prioritized urgent and emergency visits and procedures. Urgent applications in dentistry during the pandemic process can be carried out in line with standard infection control measures and only with a number of additions such as a special change in personal protective equipment. Accordingly, each clinic should organize its own risk analysis and prepare protocols specific to this period. In this review, to be a guide for dentists, the differences in personal protective equipment recommended for dentistry procedures during the COVID-19 pandemic period, patient acceptance criteria; Algorithms for screening the patients for COVID-19 Status and Triaging for Dental Treatment related to the guidance and patient care of patients with suspected COVID-19 are explained in line with the recommendations of US Centers for Disease Prevention and Control (CDC), American Dental Association (ADA), Turkish Dental Association (TDB) and Ministry of Health of Turkish Republic.

Keywords: COVID-19, dentistry, standard precautions

¹İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: N.T. 0000-0002-5041-1129

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Nursen Topcuoğlu, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: nurtopcu@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 06.05.2020

Atıf/Citation: Topcuoglu N. Dental Practices During COVID-19 Pandemics. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S78-S87. <https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0010>



GİRİŞ

Tüm sağlık çalışanları, 2020 yıllarının ilk ayları ile birlikte hızla yayılan SARS-CoV-2 (şiddetli akut solunum yolları sendromu koronavirüs-2) ve bu virüs ile ilişkili COVID-19 (koronavirüs hastalığı-2019) ile büyük mücadele içerisine girmiştir. Damlacık yolu ile bulaşan virüsün, hastalar ile yakın temasta çalışan sağlık çalışanlarına bulaşma oranı bir hayli yüksektir (1). New York Times'ın 16 Mart 2016 tarihli makalesinde, diş hekimleri yeni koronavirüs 2019 (COVID-19) bulaşma riskine en yüksek düzeyde açık olan meslek grubu olarak gösterilmiştir (2).

Diş hekimliği hastaları ve çalışanları, ağız boşluğu ve solunum yollarını infekte eden virüsler ve bakteriler dahil patojen mikroorganizmalara maruz kalabilirler. Diş tedavi ortamı mikrobiyotası olan bir alanda, hastalarla yüz yüze, sıklıkla tükürük, kan ve dişeti oluk sıvısı gibi vücut sıvıları ile temas ve hızla dönen, hava ve su ile çalışan keskin aletlerin kullanılması gibi işlemlerle oluşan damlacık ve aerosoller ile solunum yoluyla bulaşan infeksiyon riskine her zaman açıktır. Bu nedenle diğer sağlık alanlarından ayrı olarak, diş hekimliğine özel infeksiyon kontrolü ve önlenmesi kuralları, CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) tarafından ilki 1986'da, sonuncusu 2003 yılında oluşturulan kılavuzlar ile belirlenmiştir. CDC 2003 kılavuzu ile tanımlanan kan dışında tükürüğün de infeksiyöz kabul edildiği, temel ilkesi her hastayı bir infeksiyon hastası olarak kabul etmek ve herkes için aynı işlemleri aynı titizlikle uygulamak olan, dolayısıyla, hastaya göre değil işlemlere göre alınması gereken *standart infeksiyon kontrolü uygulamaları (standart önlemler)* tanımlanmıştır (3).

Standart önlemler, sağlık bakımının yapıldığı her ortamda, hastanın şüpheli ya da teyit edilmiş infeksiyon durumundan bağımsız olarak, tüm hasta bakımı için geçerli olan minimum infeksiyon önleme uygulamalarıdır. Bu uygulamalar, hem çalışan hem de hastalar arası infeksiyon yayılmasını önlemek için tasarlanmıştır (3,4,5).

CDC'nin 2007'de gözden geçirdiği *Hastanelerde İzolasyon Önlemleri Yönergesi*'nde standart önlemlere eklediği *solunum hijyeni / öksürme adabı* ve *güvenli injeksiyon uygulaması* önerileri diş hekimliği infek-

siyon kontrolü ve önlenmesi programlarına da eklenmiştir. Ayrıca bu yönerge ile *diş hekimliği sağlık hizmetiyle ilişkili infeksiyon* tanımı yapılmıştır. CDC tarafından 2008'de yayınlanan *Sağlık Hizmetinde Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon Yönergesi*'nde hastaneler, ayakta bakım ve evde bakım gibi sağlık hizmet alanlarında kullanılan tıbbi ve cerrahi aletlerin temizlik, dezenfeksiyon ve sterilizasyonu ve çevrenin temizlik ve dezenfeksiyonu ile ilgili kanıta dayalı öneriler sunulmuş olup diş hekimliği uygulamalarına da yer verilmiştir. Bunlar üzerine, 2016 yılında, 2003 ve sonrası yıllarda çıkan diş hekimliği ile ilgili önerileri de içeren diğer yönergelerde bulunan mevcut infeksiyon kontrolü ve önlenmesi önerilerini özetleyen ve uyumluluğu denetlemek için bir de kontrol listesi bulunan CDC 2016 kılavuzu yayınlanmıştır (6,7,8).

Temel olarak 2003 yönergesindeki önerilere dayanan ve diş hekimliği uygulamalarında güvenli korunma için infeksiyon kontrol ve önleme beklentilerini sunan CDC 2016'da standart önlemler, 1. El hijyeni; 2. Kişisel koruyucu donanımların kullanımı; 3. Solunum hijyeni/Öksürük adabı; 4. Yaralanmadan çalışma (mühendislik ve çalışma pratiği kontrolleri); 5. Güvenli enjeksiyon uygulamaları; 6. Alet ve cihazların sterilizasyonu ve 7. Çevre yüzeylerin temizliği ve dezenfeksiyonu başlıkları altında yer almaktadır (4,8).

Ancak, kılavuzda bu önlemlerin bulaş tek başına önlemeyeceği; bulaş bazlı önlemler ile desteklenmesi gerekliliği vurgulanmaktadır. Dental ortamlar tipik olarak hastane ve diğer ayaktan tedavi ortamları için önerilen bulaş temelli tüm önlemleri alacak şekilde tasarlanmadığı için, özellikle, damlacık ya da hava yolu ile bulaşan hastalıklarda standart önlemlere eklemeler yapılmalıdır. Bu durumlarda, diş hekimliği çalışanları, infeksiyöz olabilecek hastaların erken tespiti ve yönetimi için sistemler geliştirmeli ve uygulamalıdır (8).

Bu öneriler doğrultusunda, COVID-19 pandemisi sürecinde olası ya da onaylanmış COVID-19 tanısı alan ya da şüpheli bulunan bireylerin rutin diş tedavileri yapılmaması ve diğer tüm bireyler için acil olmayan diş tedavilerinin ertelenmesi yönünde kararlar alınmıştır (9,10,11). Bu kararın gerekçesi olarak, sosyal mesafenin korunması, SARS Cov-2 virüsünün yayılmasının azalmasına yardımcı olmak, gerekli ki-

şisel koruyucu ekipmanın ön safhada çalışan sağlık personeline yönelmesini sağlamak ve acil servislerin yükünü hafifletmek olduğu bildirilmiştir (12).

Pandemi sürecinde dış hekimliğinde acil uygulamalar, standart infeksiyon kontrol önlemleri doğrultusunda ve ancak kişisel koruyucu ekipmanlarda özel değişiklik gibi bir takım eklemeler ile gerçekleştirilebilmektedir. Bu nedenle ADA, T.C. Sağlık Bakanlığı ve TDB tarafından pandemi süresince uygulanacak geçici rehberler hazırlanmıştır (9,13, 14).

COVID-19 Pandemi Döneminde Dış Hekimliği Uygulamaları ile İlgili Öneriler

COVID-19 pandemi döneminde, yalnızca COVID – 19 şüphesi bulunmayan ve acil tedaviye ihtiyacı bulunan hastaların tedavisi yapılması önerilmektedir. Ancak COVID-19 pozitif bireylerin yaklaşık %30'unun durumunun asemptomatik olduğu göz önüne alınarak (15,16), bu dönemde kliniğe başvuran her hasta için özel önlemler alınması gerekmektedir. Bu önlemler, hasta kabul öncesinde tüm çalışanların ve klinik ortamın hazırlığı ile hastaların triajı yanında tedavi sırasında ve tedavi sonrasında yapılması önerilen işlemler ve risk analizlerini kapsamaktadır.

Hasta Kabul Öncesinde

A.Dış hekimliği Çalışanlarının Hazırlanması:

1. İş kısıtlaması gereken durumlar: Pandemi döneminde klinikte çalışmaması gereken kişiler:

- COVID-19' u daha şiddetli geçirme riski olan çalışanlar:
 - 65 yaş üstü olan
 - Ciddi kronik rahatsızlıkları (kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı) bulunan
 - İmmünkompresif kişiler (kanser tedavisi gören, sigara içen, transplantasyon yapılan, immünyetmezliği tedavi alan, immünyetmezliği olan, uzun dönem kortikosteroid ya da immün sistemi zayıflatan diğer tedavileri alan)
 - Ağır obez olanlar (Vücut kitle indeksi >40 olan)
 - Hamileler (17).

- Herhangi bir akut solunum yolu hastalığı geçirenler: Çalışanlar öksürük, boğaz ağrısı ve solunum sıkıntısı açısından devamlı sorgulanmalı, günde iki kez ateş ölçümü yapılmalıdır. Semptomatik bir çalışan tespit edildiğinde pandemi hastanesine yönlendirilmelidir. Çalışan personelde COVID-19 pozitifliği saptanması durumunda, diğer personelin yönetimi Teması Olan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi algoritmasına göre ilgili bölüm tarafından planlanır (13,18).

2. Uygun Kişisel Koruyucu Donanımların (KKD) Hazırlığı:

Yeterli ve uygun KKD sağlanmalı ve çalışan için erişilebilir olduğuna emin olunmalı. Tüm personel doğru KKD seçimi ve kullanımı üzerine eğitilmelidir (19,20).

KKD seçimi:

- Eldiven:** Kan, vücut sıvıları, mukoza membranları, bütünlüğü bozulmuş deri ya da kontamine alet ile potansiyel temas durumunda eldiven giyilmeli, eldiven her hastada değiştirilmeli, eldivenler tekrar yıkanıp kullanılmamalı ve eldiven giymeden önce ve çıkardıktan hemen sonra eller yıkanmalıdır.
- Önlük:** Kan, tükürük ya da başka infeksiyöz materyalle temas öngörüldüğü durumlarda uzun kollu, suya dayanıklı önlükler kullanılmalıdır.
- Gözlük:** Gözleri su sıçraması, aerosol ve yabancı parçacıklara karşı koruması için etrafı tamamen yumuşak kenarlarla kapatılan, hava geçirmez özellikteki tam korumalı koruyucu gözlükler tercih edilmelidir. Gözlük mutlaka maske ya da respiratör ile birlikte kullanılmalı; takılırken maskenin üst kenarını kaplayacak şekilde üzerine yerleştirilerek sıkıca oturduğundan emin olunmalı; ancak rahatsız edecek kadar çok fazla sıkılmamalıdır. Gözlük hasta aralarında sabun ve su ile temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir Pandemi süresince tek kullanımlık siperlikler de tercih edilebilir (20).
- Cerrahi maske ve Respiratör:** kan, tükürük ve vücut sıvılarının damlacıklar halinde sıç-

- radığı tüm diş hekimliği işlemlerinde ağız ve burun mukozaya membranını korumak için kullanılır.
- o Cerrahi maske: %98'den fazla bakteriyel filtrasyon verimliliği bulunan Tip IIR cerrahi maskeler, sıvılara dayanıklıdır ve mukozaları sıvı sıçramasına karşı korur; aerosolsüz işlemlerde tercih edilebilir.
 - o N95/FFP2 respiratör: Solunum sırasında 1 mikrometre partikülleri tutabilen havayı filtre etme etkinliği >%95 olan maske (filtre olabilen hava <%5).
 - o N99/FFP3 respiratör: havayı filtre etme etkinliği >%99 olan maskedir.
 - o Respiratör seçimi, maruz kalınan patojen ve maruziyet türüne göre yapılır:
 - Aerosol oluşturan işlemler sırasında FFP3 respiratör kullanılmalıdır. Ancak FFP3 ile solunum yapmak FFP2'ye göre daha zordur.
 - Valfli FFP3 respiratörleri ile soluk alıp vermek daha kolaydır; valf gözlüklerin buğulanmasını önler.
 - Bu tip maskenin yüze uyumu ve kenarlarının tamamen kapalı olması gerekmektedir. Ancak yüze uyumu kişiler arasında farklılık göstereceğinden maskeler mutlaka yüze uyum testi sonrası seçilmelidir.
 - Medikal kullanıma uygun olanlar satın alınmalıdır.
 - o Doğru Kullanımları:
 - Ağız ve burnu tam olarak örtmelidir. Burun bölgesine tam olarak oturtulmalıdır. Bıyık ya da sakal maske altında kalmalıdır.
 - Respiratörler her takıldığında yüze oturup oturmadığı kontrol edilmelidir. Konumunu bozmamaya dikkat edilerek, maskenin ön kısmı her iki elle kapatılır. Ventiltsiz maske için sert biçimde soluk verilir; ventilli maske için sert biçimde soluk alınır. Burun çevresinde hava sızıntısı varsa, sızıntıyı giderecek şekilde burun klipsi tekrar ayarlanır. Kenarında hava sızıntısı varsa, baş çevresindeki kayışlar tekrar ayarlanır ya da sızıntıyı giderecek şekilde gerilimi ayarlanır.
 - Saçlar kısa ya da toplanmış olmalı, kontaminasyon olasılığını azaltmak için cerrahi keple kapatılmalıdır.
 - Kısa muayeneler dışında her hastadan sonra; hastalar arasında ya da hasta tedavisi sırasında ıslanmaya başladığında değiştirilmelidir.
 - Tedavi sırasında kontamine ellerle dokunulmamalıdır.
 - Üst köşesindeki bağını tutarak çıkartılmalı; dış yüzeyine dokunulmamalı, gevşek olarak boyunda asılı şekilde tutulmamalıdır. Klinik dışında maske ile dolaşılmamalıdır.
 - İnfekte atık olarak atılmalı, yeniden kullanılmamalıdır. Çıkartıldıktan sonra eller yıkanmalıdır. (21,22)
 - **KKD Giyim Sırası:**
 - Eller yıkanır,
 - Önlük giyilir,
 - Kep takılabilir,
 - Maske ya da respiratör takılır ve yüze uyumu sağlanır,
 - Gözlük takılır ve yüze yerleştirilir,
 - Eldiven giyilir.
 - **KKD Çıkartılma Sırası:**
 - Eldiven çıkartılır ve infekte atık kutusuna atılır,
 - Eller yıkanır,
 - Yeni bir eldiven giyilir,
 - Önlük çıkartılır ve atılır,
 - Gözlük çıkartılır ve temizlenip dezenfekte edileceği kutuya bırakılır,
 - Maske ya da respiratör çıkartılır,
 - Eldiven çıkartılır,
 - Eller yıkanır (21).
- B. Hasta Bekleme Alanının Düzenlenmesi:**
- Başkaları tarafından dokunulabilen ve kolay dezenfekte edilemeyen dergi, gazete, broşür ve oyuncak gibi nesnelere ortamdan kaldırılmalıdır.
 - Hastaların görebileceği alanlara sosyal mesafe uygulamaları ve solunum hijyeni/öksürük

adabı gibi çeşitli hijyen talimatlarını içeren afişler asılmalıdır.

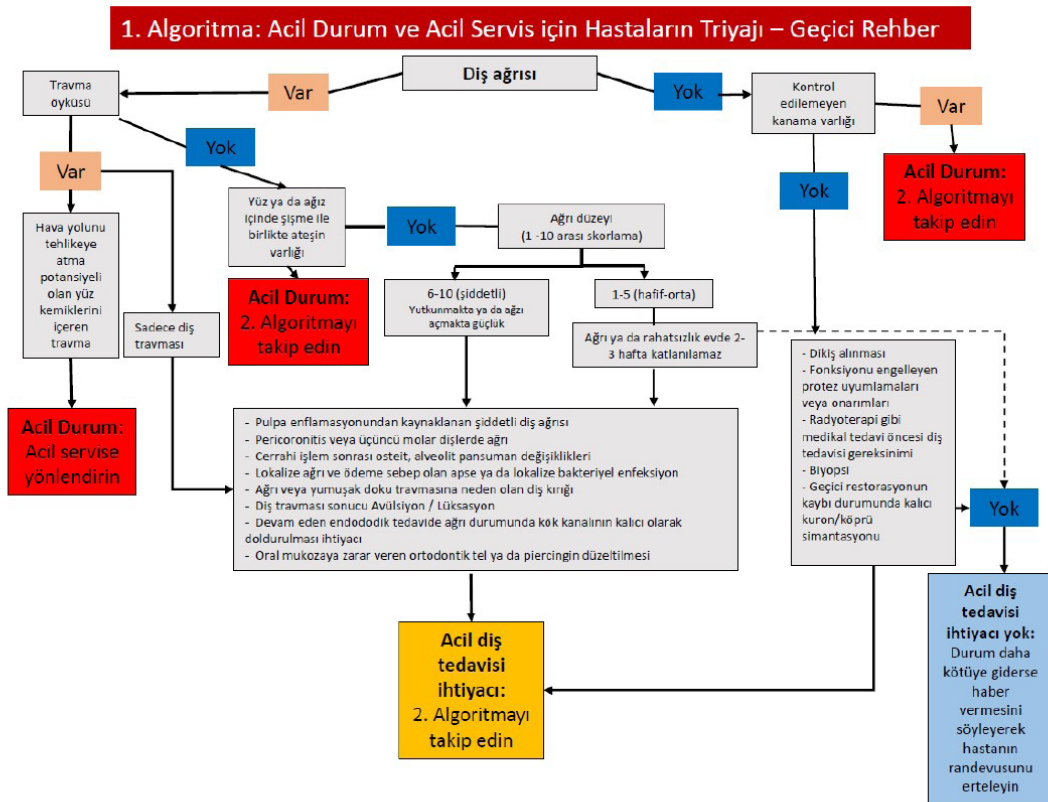
- Atık için elle temassız açılan çöp kutuları yerleştirilmelidir.
- Bekleme alanının yakınına el hijyeni uygulama imkanı yaratılmalıdır.
- Bekleme sırasında hastalara maske kullanmaları önerilmelidir (9,13).

C. Randevuların Düzenlenmesi:

- Randevular, bekleme odasındaki diğer hastalarla olası teması en aza indirecek şekilde aralıklarla verilmelidir.
- Pediyatrik hastalar, özel ihtiyaçları olan kişiler, yaşlı hastalar hariç hastaların tek başlarına gelmesi sağlanmalıdır (,).
- Gelen refakatçi de COVID-19 belirti ve semptomları açısından taranmalıdır (9,13).

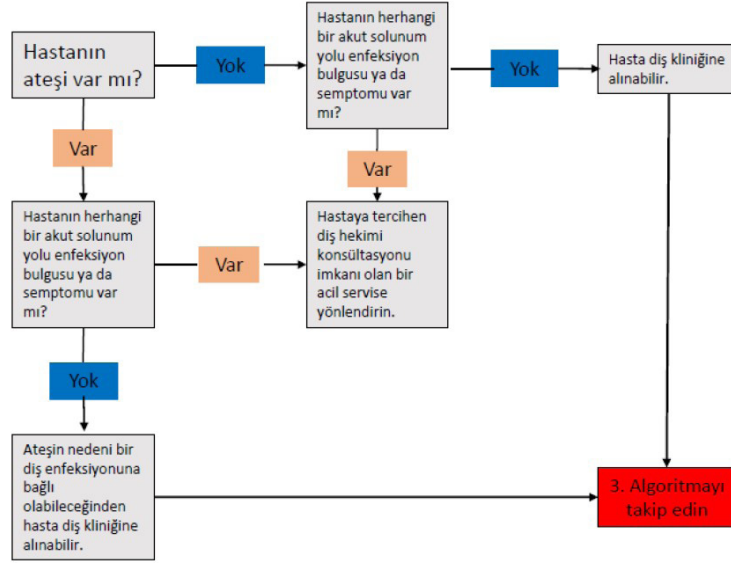
D. Uzaktan Bağlantı ve Triage Uygulamaları:

- Hastanın şikayetini öncelikle telefon, mesajlaşma veya video konferans yoluyla değerlendirilerek mümkünse zorunlu olmayan başvurular ertelenmelidir.
- Diş hekimleri, hastaların acil servis ihtiyacı ya da acil diş hekimliği ihtiyacını kendi eğitim ve tecrübeleri temelinde ve hastaya özel faktörlerin ışığında Şekil 1'deki 1. Algoritma'yı takip ederek belirleyebilir.
- Acil olarak tanımlanan diş hekimliği işlemleri için başvuruda bulunan hastanın 2. Algoritmayı takip ederek alınan anamnez sonrası COVID-19 enfeksiyonu ile uyumlu semptomları (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı) bulunmuyorsa uygun protokoller ve KKD'ler kullanılarak Algoritma 3'e göre muayenesi yapılır (Şekil 2. ve Şekil 3).



Şekil 1. ALGORİTMA: Acil durum ve acil servis için hastaların triyajı (13)

2. Algoritma: Acil Servis ve Acil Dış Tedavisi Gereken Hastalarda COVID-19 Enfeksiyonunun Belirlenmesi- Geçiçi Rehber



Şekil 2. ALGORİTMA: Acil servis ve acil dış tedavisi gereken hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun belirlenmesi (13)

- Hastada COVID-19 enfeksiyonu ile uyumlu semptomlar (ateş, öksürük, solunum sıkıntısı) mevcut ve/veya aerosol oluşturacak bir tedavi gerekiyorsa, COVID-19 hastaları için ayrılan iyi havalandırılmış bir tedavi ünitesinde yapılmalıdır. Böyle bir uygun alan sağlanamıyorsa hasta bu ortamın sağlanabileceği bir tedavi merkezine yönlendirilir.
- Olası/kesin COVID-19 hastaları ve karantinada olan temaslılarının acil bir durum olmadıkça tedavileri ertelenmelidir. COVID-19 tanısı alan hastalar içerisinde acil tedaviye ihtiyaç duyanların işlem öncesi değerlendirmeleri hastayı takip eden hekimi ile birlikte yapılmalı ve alınacak tedbirlere birlikte karar verilmelidir (9,13, 14).
- CDC; COVID-19 enfeksiyonu sonrası karantinanın sonlanması için CDC iki yaklaşım önerir:
 1. COVID-19 semptomlarının sonlanmasından en az 3 gün sonra ve Semptomların ilk görüldüğü günden itibaren en az 7 gün sonra (ateş düşürücü kullanılmadan ateşin düşmesi ve öksürük, nefes darlığı gibi solunum semptomlarında iyileşme)

2. Test temelli yaklaşım: ateş düşürücü kullanılmadan ateşin düşmesi ve öksürük, nefes darlığı gibi solunum semptomlarında iyileşme ve 24 saat arayla toplanan ardışık iki örneğin moleküler test sonuçlarının negatif çıkması (9).

- Hastadan mutlaka onam formu alınmalıdır (23).

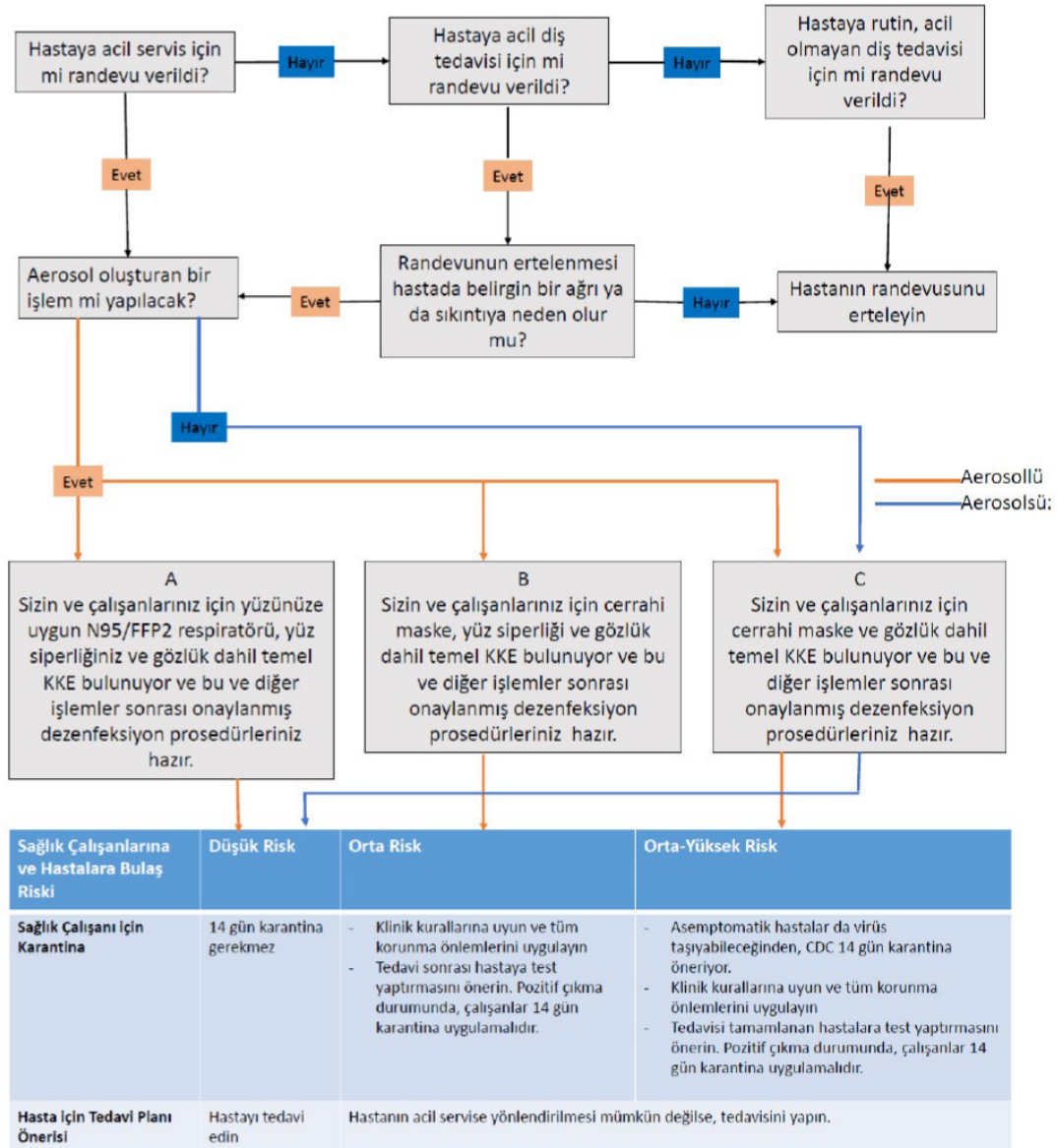
Hasta Tedavisi Sırasında

A. İnfeksiyon Kontrolü Önlemleri:

1. Standart Önlemler: Rutin dış hekimliği işlemleri sırasında alınan standart enfeksiyon kontrol önlemleridir;

1. El hijyeni,
2. Kişisel koruyucu donanımların kullanımı,
3. Solunum hijyeni/Öksürük adabı,
4. Yaralanmadan çalışma (mühendislik ve çalışma pratiği kontrolleri),
5. Güvenli enjeksiyon uygulamaları,
6. Alet ve cihazların sterilizasyonu ve
7. Çevre yüzeylerin temizliği ve dezenfeksiyonu başlıklarından oluşur.

3. Algoritma: Acil Servis ve Acil Diş Tedavisi Gereken Hastalarda COVID-19 Enfeksiyonunun Belirlenmesi- Geçici Rehber



Şekil 3. ALGORİTMA: Acil servis ve acil diş tedavisi gereken hastalar ve sağlık çalışanlarına COVID-19 bulaş riskinin en aza indirilmesi (13)

2. Damlacık ve temas yoluyla bulaşın önlenmesi: Pandemi dönemine özel, standart enfeksiyon kontrol önlemlerine ek olarak alınması gereken önlemlerdir. Acil olmayan işlemlerin ertelenmesi, hasta izolasyonu, solunum yoluyla bulaşmanın önlenmesi için respiratör kullanımı ve odaların havalandırılması ile sağlanır (9).

B. Klinik İşlemler:

- İnfeksiyon ajanlarına olası maruziyeti azaltmak için çalışma esnasında anti retraksiyon fonksiyonu bulunan el aletleri, 4 elle çalışma tekniği, yüksek volümlü tükürük aspiratörleri ve rubber-dam kullanılmalıdır.

- Klinik etkinliğinin tam olarak ortaya konulduğu yeterli çalışma olmamasına karşın oksidasyonun SARS-CoV-2 virüsü üzerindeki etkisinden faydalanmak üzere hastalara işlem öncesi %1.5 hidrojen peroksit ya da %0.2'lik povidon ile ağız çalkalaması önerilir.
- Hasta değerlendirmelerinde intraoral radyografilerin tükürük sekresyonunu artırması ve öksürük refleksini uyarması sebebiyle panoramik radyografiler ya da bilgisayarlı tomografilerin kullanımı tercih edilmelidir.
- İşlemleri mümkün olduğunca aerosol oluşturmayacak şekilde, tercihen el aletleri ile yapılması önerilir.
- Tedaviler esnasında dikiş atılması gerektiğinde rezorbe olabilen sütür materyalleri tercih edilerek hastaların dikiş aldırma için tekrar randevu alması engellenmelidir (9,13).

C. Risk Analizi:

İşlemlerde aerosol oluşup oluşmaması ya da FFP2/N95 respiratör kullanılıp kullanılmaması durumlarına bağlı olarak oluşturulan farklı senaryolar ile çeşitli risk düzeyleri 3. Algoritmada gösterilmiştir (Şekil 3). Buna göre,

Aerosol oluşturan işlemler sırasında uygun FFP2/N95 maske, respiratör, yüz siperliği ve gözlük dahil temel KKD kullanılması durumunda, risk düzeyi düşüktür (13).

Ancak, aerosol oluşturan işlemlerde uygun respiratör yerine cerrahi maske kullanılması durumunda, T.C. Sağlık Bakanlığının "Teması Olan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi" algoritmasına göre orta riskli olarak kabul edilir ve bu durumda, çalışmada aktif semptom gelişirse hemen, gelişmezse 7 gün sonra moleküler tanı testi yapılır. Negatif çıkması durumunda bir 7 gün daha semptom takibi yapılır, semptom gelişir ise hemen test yapılır; gelişmez ise toplam 14 gün sonunda takibi bırakılır (18).

Riskli durumlarda, hastaya COVID-19 testi yaptırması önerilir. Test için bağlı bulunduğu aile hekimliğine veya <https://koronaonlem.saglik.gov.tr/> adresine başvurması önerilir. Test sonuçlarının diş kliniğine nasıl bildirileceği hakkında detaylı açıklamaların yapılması gerekir. Test sonucu pozitif çıkar

ise, klinikte infekte hastadan sonra tedavi edilen tüm hastalara durumun bildirilmesi gerekir (14).

Hasta Bakımı Sonrasında

A. Hasta arasında ortam ve alet dekontaminasyonu:

- Tekrar kullanılabilir gözlük ya da yüz siperliği gibi KKD ler temizlenip dezenfekte edilir.
- Tüm aletler rutin protokollerdeki gibi temizlenip steril edilir.
- Klinik ve çevre yüzeyleri rutin protokollerdeki gibi temizlenip dezenfekte edilir: Klinik yüzeyler ve kan ile görünür şekilde kontamine olmuş yüzeylerde orta düzeyli (tüberküloidal); çevre yüzeylerde düşük düzeyli dezenfektanlar üreticilerin talimatları doğrultusunda kullanılır.
- Kapı kolları, sandalye, masa, banyo, vs düzenli şekilde dezenfekte edilmelidir (9).

B. Hastalar için İşlem Sonrası Talimatlar:

- İbuprofen'in COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar için kullanılıp kullanılmayacağı konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Ancak COVID-19 olmayan hastalarda, herhangi bir ağrının yönetiminde ibuprofen'in normalde belirtildiği gibi kullanılması önerilir.
- Cerrahi olmayan kök kanal tedavileri ya da abse direnaji gibi işlemlerden kaçınılmasına gerek yoktur (9).

C. İş Gününün Sonunda Eve Giderken Yapılması Gerekenler:

- Klinik kıyafetlerin çıkartılıp, kişisel kıyafetler giyilmelidir.
- Eve geldikten sonra, ayakkabılar çıkartılmalı
- Kıyafetler ev sakinlerinden ayrı olarak çıkarılmalı ve yıkanmalı
- Hemen duş alınmalıdır (9).

SONUÇ

COVID-19 pandemi döneminde tüm diş hekimliği klinikleri kendi risk analizini yapmalı ve bu doğrultuda protokoller düzenlemelidir. Acil olmayan her hastanın ayrımı yapılmalı, acil işlemler sadece pan-

demı süreci önerilen rehberler doğrultusunda yapılmalıdır. Bu şartları sağlayamayan klinikler infeksiyon zincirinin kırılması adına, kendileri, çalışanları, hastaları ve tüm topluma karşı bir sorumluluk olarak kesinlikle çalışmamalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları Çalışma Konsepti/Tasarım- N.T.; Veri Toplama- N.T.; Veri Analizi/Yorumlama- N.T.; Yazı Taslağı- N.T.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- N.T.; Son Onay ve Sorumluluk- N.T.

Author Contributions: Conception/Design of Study- N.T.; Data Acquisition- N.T.; Data Analysis/ Interpretation- N.T.; Drafting Manuscript- N.T.; Critical Revision of Manuscript- N.T.; Final Approval and Accountability- N.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
2. Gamio L. The workers who face the Greatest Coronavirus risk. The New York Times. 2020 March 15. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/03/15/business/economy/coronavirus-worker-risk.html>
3. CDC. Guidelines for Infection Control in Dental Health-Care Settings — 2003 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52(No.RR-17):1-66. Available from: www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5217.pdf
4. Topcuoğlu N. Diş Hekimliğinde Standart İnfeksiyon Kontrolü. 1. Uluslararası Dental ve Oral Enfeksiyonlar Kongresi, 07-09 Eylül 2018 Sakarya - TÜRKİYE Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi sayfa, 28-29.
5. Topcuoğlu N. Ağız Diş Sağlığı Merkezlerinde İnfeksiyon Kontrolü. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2018;22(1):149-154.
6. CDC. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, 2007. Available from: www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf
7. CDC. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. Available from: www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/Disinfection_Nov_2008.pdf
8. CDC. Summary of Infection Prevention Practices in Dental Settings: Basic Expectations for Safe Care. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services; October 2016.
9. ADA. Interim Guidance for Minimizing Risk of COVID-19 Transmission 2020, April 4. Available from: https://www.ada.org/~media/CPS/Files/COVID/ADA_COVID_Int_Guidance_Treat_Pts.pdf
10. CDC Guidance for Providing Dental Care During COVID-19. 2020, April 8. Available from: <https://www.cdc.gov/oralhealth/infectioncontrol/statement-COVID.html>
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID- 19 Diş Hekimliği Uygulamalarındaki Acil ve Zorunlu Hizmetler. 2020, April 21. Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-DisHekimligiUygulamalarındakiAcilVeZorunluHizmetler.pdf>
12. Burger D. ADA offers interim guidance as some states consider reopening. ADA News.2020 April 18. Available from: <https://www.ada.org/en/publications/ada-news/2020-archive/april/ada-offers-interim-guidance-as-dentists-consider-reopening-practices>

13. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Salgını Sırasında Uyulması Gereken Dental İşlemler Prosedürü. 2020, April 16. Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontorl-onlemleri/COVID19-Salgin iSirasindaUyulmasiGerekenDentalIslemlerPros eduru.pdf>
14. TDB. COVID-19 Salgını Döneminde Diş Hekimliğinde Acil Durum ve Acil Servis İhtiyacı için Durum Yönetimi Rehberi. 2020, April. Available from: http://www.tdb.org.tr/tdb/v2/yayinlar/Cesitli/Covid_Doneminde_Acil_Durum_Yonetimi_Rehberi_06.pdf
15. Freund A. Up to 30% of coronavirus cases asymptomatic. Deutsche Welle (DW) 2020, March 24. Available from: <https://www.dw.com/en/up-to-30-of-coronavirus-cases-asymptomatic/a-52900988>
16. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382(10):970–971. doi:10.1056/NEJMc2001468
17. CDC. People Who Are at Higher Risk for Severe Illness. 2020, April 15. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
18. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. 2020 April 14: Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
19. Külekçi G. Diş hekimliği İnfeksiyon Kontrol Rehberi CD'si, İDO Dergi 2007;113 (Mart-Nisan):55-7. www.ido.org.tr.
20. Topcuoğlu N. Diş Hekimliği Standart İnfeksiyon Kontrolü: Kişisel Koruyucu Donanımların Doğru Kullanımı. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2010;14:89-92.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. Stockholm: ECDC;2020
22. TDB. Dişhekimliğinde Maske, Koruyucu Gözlük ve Yüz Siperliği. 2020, April 1. Available from: http://www.tdb.org.tr/icerik_goster.php?Id=3435
23. TDB. COVID-19 Pandemi Döneminde Acil Diş Tedavisi Uygulamaları ve Onam Formu. 2020, April 28. Available from: [http://www.tdb.org.tr/userfiles/files/COVID_19_Acil_Dis_Ted_Uyg_ve_Onam_Formu\(1\).pdf](http://www.tdb.org.tr/userfiles/files/COVID_19_Acil_Dis_Ted_Uyg_ve_Onam_Formu(1).pdf)



COVID-19 Sürecinde İbuprofen ve Diğer Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçların Kullanımının Güvenirliği

COVID-19 and Safety of Ibuprofen and Other a Non-steroidal Antiinflammatory Drugs

F. İlkay Alp Yıldırım¹ , M. Sedef Erdal² 

¹İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: E.L.A.Y. 0000-0001-5695-5269;
M.S.E. 0000-0001-6220-2036

Sorumlu yazar/Corresponding author:
F. İlkay Alp Yıldırım, İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ilkayalp@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 24.04.2020
Kabul/Accepted: 29.04.2020

Atf/Citation: Alp Yıldırım FI, Erdal MS. COVID-19 and Safety of Ibuprofen and Other a Non-steroidal Antiinflammatory Drugs. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S88-S91.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0011>

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. Bu vakaların etkeninin, daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) olduğu saptanmıştır. Söz konusu virüs, 2002 yılındaki SARS enfeksiyon etkeni SARS CoV-1 virüse yakın genetik benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, hastalığın adı da COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Nisan 2020 itibari ile dünya üzerinde yaklaşık 3.000.000 COVID-19 vakası tespit edilmiştir. Farklı hastalıkların tedavisi için akut ya da kronik olarak kullanılan bazı ilaçların COVID-19 enfeksiyonuna duyarlılık açısından bir risk faktörü olabileceği ve/veya COVID-19 hastalığının seyri üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği yönündeki prelinik bulgular ya da hipotez düzeyindeki öneriler bu ilaçları kullanan kişilerde tedirginlik yaratmıştır. Bahsi geçen ilaçlar arasında, non-steroidal Antienflamatuvar grubu bir ilaç olan İbuprofen de yer almıştır. COVID-19 enfeksiyon etkenine duyarlılığı arttırdığı ve/veya COVID-19 hastalığının seyri üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği iddia edilen ilaçların klinik açıdan dikkatle değerlendirilmesi ve yeterli bilimsel kanıtlar çerçevesinde olaya netlik kazandırılması son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, NSAİ, İbuprofen, akılcı ilaç kullanımı

ABSTRACT

On 31st December 2019, World Health Organization (WHO) Country Office in China reported pneumonia cases of unknown etiology in Wuhan in the Hubei province of the Republic of China. It is reported that a novel coronavirus 2019 (2019-nCoV), has not been previously identified in humans, causes the infectious disease, known as COVID-19. 2019-nCoV virus renamed as SARS-CoV-2 virus which is genetically similar to the SARS Coronavirus of 2002, SARS-CoV-1. As of April 2020 approxy3 million people confirmed as COVID-19 positive, globally. Based on preclinical evidences and/or limited clinical reports, it is hypothesised that some pharmacological agents, including Ibuprofen, a Non-steroidal antiinflammatory drug, increase the risk of onset anddeveloping severe COVID-19, and exacerbate the symptoms in patients. More definite evidence from laboratory and clinical research is needed for further progress in order enlighten this issue.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, NSAID, Ibuprofen, rational drug use



GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. Bu vakaların etkeni, 7 Ocak 2020'de, yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha önce insanlarda tespit edilmemiş olan bu virüs, SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, hastalığın adı da COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Mart 2020'den itibaren salgının hızı, ilk çıkış noktası olan Çin'de yavaşlarken; özellikle İran, Güney Kore, İtalya ve İspanya'da COVID-19 vakaları ve buna bağlı ölümler hızla artmıştır. Halihazırda, dünya genelinde konfirme edilmiş COVID-19 vaka sayısı 27.04.2020 tarihi itibarı ile yaklaşık 3.000.000'dür.

Lancet Respiratory Medicine dergisinde 2020 Mart ayında Fang ve arkadaşları tarafından yayınlanan makalede (1), Çin'de COVID-19 salgını sürecine ilişkin farklı gözlemsel çalışmanın sonuçları değerlendirilmiş ve enfekte kişilerde sıklıkla hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıkların varlığına dikkat çekilmiştir. Dolayısıyla, söz konusu hastalıkların COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskini arttırabilen faktörler olabileceği öne sürülmüştür.

COVID-19 enfeksiyonu etkeni olan SARS-CoV-2 virüsünün hedef hücrelerine ACE2 (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2) aracılığı ile giriş sağladığı ve in vitro koşullarda, ACE2 ekspresyonunun SARS-CoV virüsü ile enfeksiyona duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir (2,3). Bu bağlamda, ACE2 ekspresyonunda artışa neden olabilen ve diyabetli ve hipertansiyonlu hastalarda sıklıkla reçete edilen ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB) gibi ilaç grupları ile tedavinin, COVID-19 enfeksiyonu gelişimi açısından bir risk teşkil edebileceği hipotezi öne sürülmüştür (4).

Bu konudaki tartışmalara bir netlik kazandırmak amacıyla, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) bir açıklama yapmış ve COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ACE inhibitörleri ve ARB grubu ilaçlar ile tedavinin sonlandırılmasına ilişkin yeterli klinik bilimsel kanıt olmadığından, bu ilaçları kullanan hastaların hekimleri tarafından aksi belirtilmediği sürece mevcut tedavilerine aynen devam etmeleri önerilmiştir (5).

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda kullanımının tartışma konusu olduğu bir diğer ilaç etkin maddesi, non-steroidal antiinflamatuar grubu bir ilaç olan ve analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik etkileri bulunan İbuprofen'dir. Gerek İbuprofen'in ACE2 ekspresyonunu arttırabileceği yönündeki hipotetik bilgiler (1), gerekse de Fransa Sağlık Bakanı Olivier Veran'ın İbuprofen ve kortikosteroidler gibi antiinflamatuar ilaçların immun sistemi baskılamak yoluyla COVID-19'lu hastalarda enfeksiyonun seyrinin ağırlaşmasına neden olabileceği yönündeki açıklamaları (6,7) söz konusu tartışmanın başlangıcına kaynak olmuştur. Bu tartışmalar üzerine, Dünya Sağlık Örgütü 17 Mart 2020 tarihinde yaptığı açıklama ile COVID-19 şüphesi olan hastalarda ağrı ve ateşin yönetiminde İbuprofen kullanılmamasını, onun yerine Parasetamol kullanılmasını önermiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamalarından 1 gün sonra, Avrupa'da ilaç üretimi, güvenliği ve denetiminden sorumlu olan Avrupa İlaç Ajansı (EMA), İbuprofen ilaç etkin maddesini içeren ilaçların kullanımını ile COVID-19'lu hastalarda enfeksiyonun seyrinin kötüleşmesi arasında bağlantı kuran yeterli bilimsel kanıtın bulunmadığı yönünde bir açıklama yapmıştır. EMA konuyu yakından takip edeceklerini, aksi yönde bir kanıt olana dek özellikle romatoid artrit gibi hastalıklar nedeniyle kronik olarak İbuprofen kullanan hastaların tedavisine devam etmesinin gerektiğini bildirmiştir. Öte yandan, EMA İbuprofen ile tedavide minimum etkin dozun kullanılmasının ve tedavi süresinin mümkün olduğunca kısa tutulmasının önemine değinmiş, Avrupa kılavuzlarında ağrı ve ateşin tedavisinde ilk güvenli seçeneğin Parasetamol olduğu konusuna da vurgu yapmıştır (8). EMA'nın bu ayrıntılı açıklamasından bir gün sonra, 19 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü bir açıklama daha yaparak, COVID-19 şüphesi olan hastalarda İbuprofen kullanılmaması yönündeki önerisini geri çekmiş ve COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda İbuprofen kullanımından kaçınılmasını gerektirecek yeterli bilimsel kanıt olmadığını ifade etmiştir (9).

PGE₂, PGD₂, PGI₂ gibi prostaglandinlerin, enflamasyonu hem destekleyen hem de dizginleyen

faktörler olduğuna işaret edilerek, siklooksijenaz (COX) inhibisyonu aracılığı ile prostaglandinlerin sentezini inhibe eden İbuprofen ve diğer non-steroidal Antienflamatuvar ilaçların, COVID-19'lu vakalarda kullanımının hastalığın şiddetini arttırabileceği hususunun çelişkili olabileceği belirtilmiştir (10,11).

2003 yılında SARS salgına neden olan SARS-CoV virüslerinin, COX-2 promoter'ına doğrudan bağlanma yoluyla COX-2 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (12). COX inhibitörü İndometazin'in SARS-CoV virüsünün RNA sentezini inhibe etmek suretiyle potent antiviral etki gösterdiği bildirilmiştir. İndometazin'in söz konusu antiviral etkinliğininin COX inhibisyonundan bağımsız olarak gerçekleştiği ifade edilmiştir (13). Bu bağlamda, İndometazin'in hem COX-2 inhibisyonu aracılı antienflamatuvar etkinliği ile hem de COX-2'den bağımsız antiviral etkinliği ile SARS enfeksiyonlarının tedavisinde yararlı olabileceği fikri öne sürülmüştür (13).

Gerek İbuprofen gerekse diğer non-steroidal antienflamatuvar ilaçların SARS-CoV virüsler üzerindeki etkileri konusunda bilgiler çelişkili olup, klinikte tedavide Dünya Sağlık Örgütü, EMA ve konunun muhatabı diğer resmi sağlık otoritelerin ve uzmanların görüş ve direktifleri esas alınmalıdır. İbuprofen ve diğer non-steroidal antienflamatuvar ilaçların kardiyovasküler ve respiratuvar yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda COVID-19'lu hastalarda kullanımı konusunda dikkatli olunması gerektiği önerilmektedir (14).

Sonuç olarak, akut ya da kronik olarak kullanılan bazı ilaçların COVID-19 enfeksiyonuna duyarlılık açısından bir risk faktörü olabileceği ve/veya COVID-19 hastalığının seyri üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği yönündeki prelinik bulgular ya da hipotez düzeyindeki öneriler, klinik açıdan dikkatle değerlendirilmesi ve yeterli bilimsel kanıtlar çerçevesinde netlik kazandırılması gereken önemli konulardır. COVID-19 pandemisi süresince özellikle kronik hastalıkları olan ve riskli grup içerisinde yer alan hastalarda akılcı ilaç kullanımı prensiplerinin uygulanması ve farmakovijilans çalışmalarının yürütülmesi büyük önem taşımaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- F.İ.A.Y., M.S.E.; Veri Toplama- F.İ.A.Y., M.S.E.; Veri Analizi/Yorumlama- F.İ.A.Y., M.S.E.; Yazı Taslağı- F.İ.A.Y., M.S.E.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.İ.A.Y., M.S.E.; Son Onay ve Sorumluluk- F.İ.A.Y., M.S.E.

Author Contributions: Conception/Design of Study- F.İ.A.Y., M.S.E.; Data Acquisition- F.İ.A.Y., M.S.E.; Data Analysis/Interpretation- F.İ.A.Y., M.S.E.; Drafting Manuscript- F.İ.A.Y., M.S.E.; Critical Revision of Manuscript- F.İ.A.Y., M.S.E.; Final Approval and Accountability- F.İ.A.Y., M.S.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:1-10.
3. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, Gramberg T, Pohlmann S. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319:1216-21.

4. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020 Mar 18. pii:taaa041. doi: 10.1093/jtm/taaa041.
5. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Accessed March 20, 2020.
6. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086.
7. K. Willsher, Anti-inflammatories may aggravate Covid-19, France advises, *The Guardian* (2020).
8. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> (Accessed on March 19, 2020).
9. Updated: WHO Now Doesn't Recommend Avoiding Ibuprofen For COVID-19 Symptoms. *Science Alert* 2020. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms> (Accessed on March 19, 2020).
10. Fitzgerald GA. Misguided drug advice for COVID-19 *Science* 27 Mar 2020: Vol. 367, Issue 6485, pp. 1434 DOI: 10.1126/science.abb8034
11. Vijay R., Fehr AR, Janowski AM et al. Virus-induced inflammasome activation is suppressed by prostaglandin D₂/DP1 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017;114:E5444.
12. Yan, X., Hao, Q., Mu, Y., et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates the expression of cyclooxygenase-2 by binding directly to regulatory elements for nuclear factor-kappa B and CCAAT/enhancer binding protein. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:1417-28.
13. Amici C, Di Caro A, Ciucci A., et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus *Antiviral Therapy* 2006;11;1021-1030.
14. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19 *BMJ* 2020;368:m1185 doi: 10.1136/bmj.m1185



Viral Pandemics as Possible Psycho-immunological Causes of Psychiatric Symptoms: From Past to Present

Psikiyatrik Belirtilerin Olası Psikoimmünolojik Nedenleri Olarak Geçmişten Günümüze Viral Pandemiler

Hasan Mervan Aytaç¹ , Sacide Pehlivan² 

ABSTRACT

Human history has witnessed a wide variety of viral outbreaks from past to present, following these outbreaks, there has been an increase in the frequency of neuropsychiatric, neurodegenerative, neurobehavioral, and autoimmune disorders. Dramatic increases in psychotic disorder, anxiety disorder, depression, mania, and suicide cases after viral pandemics in the 19th and 20th centuries caused great debate. Trying to explain this increase in psychiatric disorders only with panic and trauma experienced by the populations who are caught unprepared for viral outbreaks will be incomplete without addressing the underlying infectious agents and the inflammation triggered in the host. Recent studies show that viral infections and inflammatory mechanisms triggered by them cause uncontrolled activities in microglia and impaired neurotransmitter functions, which leads to many psychiatric disorders based on genetic predisposition. In this review, we discuss case presentations and clinical studies in the literature related to acute psychiatric findings, which are thought to be associated with SARS-CoV-2 (the virus that causes COVID-19), the underlying etiological mechanisms, and possible psychoimmunological reflections of these acute symptoms, by considering past viral outbreaks.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, inflammation, psychiatric symptom

ÖZ

İnsanlık tarihi geçmişten günümüze çok çeşitli viral salgınlara tanık olmuş, bu salgınlardan sonra, etkilenen toplumlarda nöropsikiyatrik, nörodegeneratif, nörodavranışsal ve otoimmün bozuklukların görülme sıklığında artış meydana gelmiştir. 19. ve 20. yüzyıllarda viral pandemilerin ardından psikotik bozukluk, kaygı bozukluğu, depresyon, mani ve intihar olgularında görülen dramatik artışlar büyük tartışmalara yol açmıştır. Psikiyatrik bozukluklarda görülen bu artışın viral salgınlara hazırlıksız yakalanan toplumların yaşadığı panik ve bunun neden olduğu travma ile açıklanmaya çalışılması altta yatan enfeksiyöz ajanları ve konakçıda tetikledikleri inflamasyonu ele almadan eksik kalacaktır. Son dönemde yapılan çalışmalar, viral enfeksiyonların ve tetikledikleri inflamatuvar mekanizmaların mikroglialarda kontrolsüz aktivitelere ve nörotransmitter fonksiyonlarında bozulmalara neden olduğu, bu durumun da genetik yatkınlık zemininde birçok psikiyatrik bozukluğa yol açtığını göstermektedir. Bu derlemede, SARS-CoV-2'nin (COVID-19 etmeni) neden olduğu düşünülen psikiyatrik bulgularla ilgili literatürde yer alan vaka sunumları ve klinik çalışmaları, altta yatan etiyolojik mekanizmaları ve sebep olduğu akut tabloların ileri dönemdeki olası psikoimmünolojik yansımalarını, geçmiş viral salgınlara da göz önünde bulundurularak tartıştık.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemi, inflamasyon, psikiyatrik belirti

¹Malazgirt State Hospital, Psychiatry Unit, Muş, Turkey

²Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Istanbul, Turkey

ORCID: H.M.A. 0000-0002-1053-6808;
S.P. 0000-0003-1272-5845

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Hasan Mervan Aytaç, Malazgirt State Hospital, Psychiatry Unit, Muş, Turkey
E-posta: mervan176@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 03.05.2020

Atıf/Citation: Aytaç HM, Pehlivan S. Viral Pandemics as Possible Psycho-immunological Causes of Psychiatric Symptoms: From Past to Present. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S92-S98.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0012>



INTRODUCTION

The previous years have dramatically witnessed the great viral pandemics of 1889 Russian H2N2, 1918 Spanish H1N1, 1957 Asian H2N2, 2009 swine flu H1N1 (1). Again Ebola, Chikungunya, and Zika infections in different geographic places, sporadic infections with H5N1 and H7N9 viruses in South-East Asia, and the widespread H5N2 IAV outbreak in North America had a tremendous impact on every facet of individuals' lives (2). Finally, the coronavirus disease 19 (COVID-19) pandemic, which affects the whole world, continues to spread and so far approximately 3 million cases have occurred globally. According to the World Health Organization COVID-19 situation reports, the United States, Spain, and Italy are currently among the most affected countries (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>).

Researchers claim that chronic conditions caused by viral infections can lead to numerous disorders, including neurodegenerative, psychiatric and neurobehavioral disorders, autoimmune diseases, and other conditions (3). Studies from the 19th and 20th centuries have showed an increased percentage of psychosis, depression, mania, anxiety, suicide, insomnia, and delirium. Although the viral pandemic, which affects the populations quickly and catches up unprepared, is a source of trauma in itself, viral load and cytokine storm can lead to psychiatric symptoms with the contribution of a genetic basis (4).

Possible Mechanisms of Psychiatric Manifestations in Viral Infections:

There might be particular mechanisms altering the harmful effects of infectious agents. Many studies have published that the harmful effects of prenatal viral infections depend on direct infection of the fetal brain and placenta (5). The influenza A virus has been detected in the central nervous system of immunodeficient mice at seventeen-months, post-inoculation, and with limited destruction to tissues (6). The influenza A virus has also been detected in fetal brain three-days after prenatal infection and continued up to ninety-days postnatally (7). Coronaviruses (CoV) and influenza viruses are

potentially neurotropic and may invade the brain through the olfactory neural pathway. It has been also hypothesized that the neuroinvasive potential of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), especially of medullary structures related to respiration (nucleus ambiguus, solitary tract nucleus), might partly cause respiratory failure currently seen in COVID-19 (8).

In the central nervous system, virus-infected monocytes can trigger neuroinflammation and cause neuropsychiatric symptoms, by spreading inflammatory cytokines, and by increasing microglial activation. There is also data that leukocytes can remain persistently contaminated by CoV (4). Although low-level neuroinflammation induced by viruses is claimed to cause neuropsychiatric symptoms (9), there is also a hypothesis that peripheral inflammation due to deterioration in the blood-brain barrier, leading to peripheral immune cell movement into the central nervous system, and interruption of neurotransmission (10).

For over a century, it was thought that waste and toxins that accumulate in the intestinal tract can affect a person by leading in depression or psychosis. The relation between the gut microbiome and the first-onset of schizophrenia (SCZ) was recently discovered. Patients experiencing their first episode of psychosis had changed intestinal bacteria composition. It seems that the gut flora altered in these patients, probably as a result of inflammatory effects (11). Viral spilling in feces of COVID-19 continues for about five weeks post-infection. Although the degree and mechanisms of viral infiltration of gut epithelium by SARS-CoV-2 are unknown, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is expressed by gut epithelial cells, and approximately 40% of COVID-19 patients apply with gastrointestinal signs (4).

Psychiatric Disorders:

1. Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders:

It has been reported that there is a relationship between SCZ and many autoimmune diseases, and there is an increased prevalence by about 45% of the

existence of an autoimmune disease. Furthermore, viral infections exposed in the embryonic and early childhood years lead to delays in fetal brain maturation and excessive synaptic pruning through adolescence, are among the potential risk factors of psychosis (12). There is limited evidence for transplacental passage and persistence of the virus in the offspring brain. More likely to be relevant are the effects of infection-induced maternal immune activation on the developing brain. Many studies also concentrate on biomarkers of the earlier infection (usually IgG antibodies to particular pathogens, including influenza) in adults with psychotic disorders, with exposure to several microorganisms related to increased SCZ risk (13). An association between aggressiveness and inflammation was also shown in an examination of inpatients diagnosed with SCZ. Elevated c-reactive protein (CRP) levels were related to increased aggressive behavior compared to inpatients with normal levels of CRP (14). The patients who are a high predisposition for psychosis and SCZ also have a moderate increment in the inflammatory microglial activity (15).

CoV cause infections varying from common colds to SARS. Psychiatric symptoms such as auditory and visual hallucinations, manic and depressive symptoms have been reported in researches about SARS infection (16). When Severance et al. measured the IgG level of 4 human coronavirus (HCoV) strains (229E, HKU1, NL63, and OC43) in 106 patients with a recent onset of psychotic symptoms and 196 nonpsychiatric controls, they found that the patient IgG levels were higher than controls for HKU1, NL63, and OC43 strains (17). Consequently, the expanding spread of COVID-19 has proposed serious fear that, in addition to the acute psychiatric symptoms related to the current condition, the psychiatric outcomes of the disorder especially in the context of the rising frequency of SCZ, may become visible in following years (4).

2. Depressive Disorder and Bipolar and Related Disorders:

The Danish researchers showed that the patients who were diagnosed with autoimmune disorders had

a 45 % increased risk for a mood disorder. The authors also found that the patients who had been hospitalized for the previous infection had an approximately 62 % increased risk for bipolar disorder (BD) or major depressive disorder (MDD) (18). Fetal exposure to influenza virus leads to a four-fold increase in the risk of BD and MDD reported related to Borna disease virus and members of the herpesvirus family (HSV-1, HHV-3, and HHV-4) (19). Prusty et al. reported that molecular evidence for active HHV-6A and HHV-6B infection in Purkinje cells of the human cerebellum in BD and MDD (20). Mazaheri-Tehrani et al. showed a high prevalence of subclinical Borna disease virus infections in Iran as reported for central Europe and provided again an indication for the correlation of Borna disease virus infection and mood disorders (21). Again Tanaka et al. published that an increase in C-reactive protein, IgM class antibodies against cytomegalovirus (CMV), and IgG class antibodies against HSV-2 were found in BD (22).

A new study shows that viral infections can trigger brain endothelial and epithelial cells to produce a cytokine that damages neuronal firing in the hippocampus, leading to depressive-like behavior and cognitive impairments (23). Several pathogens that cause persistent infections have been related to MDD. Human papillomavirus (HPV) has been associated with depressive symptoms in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients (24, 25). Throughout the 12 year follow-up of study with nurses, including above 43,000 participants, the development of MDD was increased in nurses who had higher inflammatory markers (26).

When the publications about CoV are reviewed, it was seen that seropositivity for HCoV strain (NL63) has been related to a history of mood disorder, although not with its polarity or with a history of suicide attempts (27). Again, the COVID-19 outbreak erupts in China, an online survey was conducted by Ahmed et al. on a sample of 1074 Chinese people, the majority of whom from Hubei province. They evaluated depression, anxiety, mental well-being, and alcohol consumption behavior with self-reported measures. Based on the Beck Depression Inventory

more than one-third of participants (37.1 %) were having different forms of MDD (mild 10.2 %, moderate 17.8 %, and severe 9.1 %) (28).

3. Anxiety Disorders, Trauma and Stress-Related Disorders, And Obsessive-Compulsive and Related Disorders:

It is still unclear whether the symptoms associated with anxiety or trauma- and stress-related disorders (TSD) in previous CoV pandemics are due to the virus infection itself or the host immune system (4). Some study results published that infectious diseases could be related to specific anxiety disorders. Obsessive-compulsive disorder (OCD) is related to low-grade inflammation, neuro-inflammation, and autoimmune disorders. In some groups of patients diagnosed with OCD, autoimmunity may be activated by viral, bacterial, or parasitic agents with overlapping surface antigens in the central nervous system (29). Group A streptococcal infections seem to be related to OCD and/or tic disorders (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS)) (30). During earlier outbreaks like influenza, SARS, and the middle east respiratory syndrome (MERS) the aggravation of OCD has been observed particularly within 6–12 months of post-infection (31).

Other researchers have found increased rates of TSD in HIV positive patients over different sociodemographic and cultural backgrounds (32). TSD has also been examined to identify markers of inflammation. A study showed that patients diagnosed with post-traumatic stress disorder (PTSD) had increased levels of immune molecules in their blood. The authors also suggested that low-grade inflammation might be a potential new target for the pharmacological treatment of PTSD (11, 33). Lam et al. reported that the patients who have recovered from the disease of SARS-CoV-1 were diagnosed with PTSD (54.5%), MDD (39%), pain disorder (36.4%), panic disorder (32.5%), and OCD (15.6%) through 31 to 50 months post-infection and they also found that a dramatic rise of prevalence of any psychiatric disorders as 3% according to the patient's pre-infection period (34).

In the literature on SARS-CoV-2, Ahmed et al. published that 29% of the 1074 Chinese participants, whose anxiety levels were measured with the Beck Anxiety Inventory, showed different anxiety levels (mild 10.1%, moderate 6.0%, and severe 12.9%) since they were locked up at home due to the curfew caused by COVID-19 outbreak (28). In a web-based study, the data obtained from 7,236 self-selected participants who evaluated with socio-demographic and COVID-19 related information, generalized anxiety disorder (GAD), depressive symptoms, and sleep quality from February 3 to February 17, 2020. A high prevalence of GAD and poor sleep quality in the Chinese public during the COVID-19 outbreak was reported in this cross-sectional study (35).

4. Suicidal Behavior:

In recent studies, inflammation-related gene polymorphisms found significantly different in patients with psychiatric disorders with suicidal behavior (SB) than a patient without SB or control group (36). There was also some research showed that besides genetic factors, due to the infection, the level of inflammatory markers may increase in the serum, cerebrospinal fluid, and postmortem brain tissues of individuals with SB. The authors recognized higher levels of inflammatory markers in patients with suicide risk compared to healthy participants. They deduced that IL-1 β and IL-6 could predictably distinguish patients with SB from the non-suicidal control group (37).

Specific infectious agents might infect the brain directly, others may reach the brain from the periphery, and even others can produce molecular mediators of inflammation that pass from the periphery into the brain and so increase the risk of SB. Examples of infectious agents infecting the brain are the influenza B virus and the *Toxoplasma Gondii*, which have been associated with SB (38). When Nissen et al. evaluated the association between HSV-1 infection and CRP levels, and psychiatric disorders and SB among 1,504 Danish psychiatric patients, 353 suicidal cases, and controls were frequency-matched by age and sex, they reported that HSV-1 was associated with suicidal behavior and first psychiatric

disorder whereas no association between CRP and psychiatric disorders or SB was found (39).

Psychiatric problems related to COVID-19 have already cost a person's life in India, it was claimed that a 50-year-old man committed suicide in the Chittoor district of Andhra Pradesh (40). Suicide news, thought to be related to SARS-CoV-2 infection, started to appear in Turkish media. A 67-year-old man diagnosed with renal failure in Salihli district of Manisa, committed suicide by jumping from the 3rd floor of the hospital where he was quarantined due to COVID-19, accompanied by high fever after dialysis. Again in Kutahya, a 29-year-old woman, who had previously locked her room and attempted suicide by drinking medicines, committed suicide by jumping from the window of her house for fear of transmitting the CoV to her relatives (41, 42). While case presentations, which are claimed to be suicides due to the fear of being infected with COVID-19 or spreading others, have started to be reported, the comments regarding the relationship of suicide with inflammation due to viral infection seem to be early.

CONCLUSION

The studies on the acute psychiatric effects of COVID-19 pandemic, which can be a source of great panic, anxiety, and delusional drafts all over the world, is gradually entering the literature. However, we know that decades after past epidemics, there has been an increase in the frequency of psychiatric disorders associated with inflammation. Chronic exposure to low-level inflammation was considered the cause of psychiatric disorders when evidence of viral particles could not be detected in the serum, cerebrospinal fluid, and postmortem brain samples of patients. Although anxiety, mood disorders, psychotic symptoms, SB, and sleep disturbances have already been linked to social isolation, curfews caused by the COVID-19 outbreak, or news related to this issue in the press and social media, it will take a while to understand the role of inflammation on these psychiatric symptoms.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Author Contributions: Conception/Design of Study- H.M.A., S.P.; Data Acquisition- H.M.A.; Data Analysis/Interpretation- H.M.A.; Drafting Manuscript- H.M.A., S.P.; Critical Revision of Manuscript- H.M.A., S.P.; Final Approval and Accountability- H.M.A., S.P.; Technical or Material Support- H.M.A., S.P.; Supervision- S.P.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- H.M.A., S.P.; Veri Toplama- H.M.A.; Veri Analizi/ Yorumlama H.M.A.; Yazı Taslağı- H.M.A., S.P.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.M.A., S.P.; Son Onay ve Sorumluluk- H.M.A., S.P.; Malzeme ve Teknik Destek- H.M.A., S.P.; Süpervizyon- S.P.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

REFERENCES

1. Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* 2006;15(21):3132-45.
2. Medina RA. 1918 influenza virus: 100 years on, are we prepared against the next influenza pandemic? *Nature Reviews Microbiology.* 2018;16(2):61-2.
3. Nicolson GL, Haier J. Role of Chronic Bacterial and Viral Infections in Neurodegenerative, Neurobehavioral, Psychiatric, Autoimmune and Fatiguing Illnesses: Part 1. *British Journal of Medical Practitioners.* 2009;2(4).
4. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, behavior, and immunity.* 2020.

5. Kneeland RE, Fatemi SH. Viral infection, inflammation and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;42:35-48.
6. Aronsson F, Karlsson H, Ljunggren HG, Kristensson K. Persistence of the influenza A/WSN/33 virus RNA at midbrain levels of immunodeficient mice. *J Neurovirol*. 2001;7(2):117-24.
7. Aronsson F, Lannebo C, Paucar M, Brask J, Kristensson K, Karlsson H. Persistence of viral RNA in the brain of offspring to mice infected with influenza A/WSN/33 virus during pregnancy. *J Neurovirol*. 2002;8(4):353-7.
8. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020.
9. Bechter K. Virus infection as a cause of inflammation in psychiatric disorders. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2013;28:49-60.
10. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoignin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2020;12(1):14.
11. Martone G. The inflammation hypothesis and mental illness. *J Clin Psychiatr Neurosci*. 2019;2(1):3-12.
12. Fineberg AM, Ellman LM. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013;73(10):951-66.
13. Pollak TA, Rogers JP, Nagele RG, Peakman M, Stone JM, David AS, et al. Antibodies in the diagnosis, prognosis, and prediction of psychotic disorders. *Schizophrenia bulletin*. 2019;45(1):233-46.
14. Barzilay R, Lobel T, Krivoy A, Shlosberg D, Weizman A, Katz N. Elevated C-reactive protein levels in schizophrenia inpatients is associated with aggressive behavior. *European psychiatry*. 2016;31:8-12.
15. Miller BJ, Buckley PF. The case for adjunctive monoclonal antibody immunotherapy in schizophrenia. *Psychiatric Clinics*. 2016;39(2):187-98.
16. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*. 2003;361(9366):1319-25.
17. Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP, Bossis I, Stallings CR, Origoni AE, et al. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophrenia bulletin*. 2011;37(1):101-7.
18. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Ostergaard SD, Eaton WW, Krogh J, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):812-20.
19. Wang X, Zhang L, Lei Y, Liu X, Zhou X, Liu Y, et al. Meta-analysis of infectious agents and depression. *Sci Rep*. 2014;4:4530.
20. Prusty BK, Gulve N, Govind S, Krueger GR, Feichtinger J, Larcombe L, et al. Active HHV-6 Infection of Cerebellar Purkinje Cells in Mood Disorders. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9(1955).
21. Mazaheri-Tehrani E, Maghsoudi N, Shams J, Soori H, Atashi H, Motamedi F, et al. Borna disease virus (BDV) infection in psychiatric patients and healthy controls in Iran. *Virol J*. 2014;11:161.
22. Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yang S, Rodriguez K, Severance EG, et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience research*. 2017;115:59-63.
23. Blank T, Detje CN, Spieß A, Hagemeyer N, Brendecke SM, Wolfart J, et al. Brain endothelial-and epithelial-specific interferon receptor chain 1 drives virus-induced sickness behavior and cognitive impairment. *Immunity*. 2016;44(4):901-12.
24. Lopez CR, Antoni MH, Pereira D, Seay J, Whitehead N, Potter J, et al. Stress Management, Depression and Immune Status in Lower Income Racial/Ethnic Minority Women Co-infected with HIV and HPV. *J Appl Biobehav Res*. 2013;18(1):37-57.
25. Doyle C, Swain WA, Ewald HAS, Ewald PW. Inflammation, infection and depression: an evolutionary perspective. *Evolutionary Human Sciences*. 2019;1.

26. Lucas M, Chocano-Bedoya P, Schulze MB, Mirzaei F, O'Reilly EJ, Okereke OI, et al. Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav Immun*. 2014;36:46-53.
27. Okusaga O, Yolken RH, Langenberg P, Lapidus M, Arling TA, Dickerson FB, et al. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *J Affect Disord* 2011;130(1-2):220-5.
28. Ahmed MZ, Ahmed O, Aibao Z, Hanbin S, Siyu L, Ahmad A. Epidemic of COVID-19 in China and Associated Psychological Problems. *Asian J Psychiatr* 2020:102092.
29. Gerentes M, Pelissolo A, Rajagopal K, Tamouza R, Hamdani N. Obsessive-Compulsive Disorder: Autoimmunity and Neuroinflammation. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21(8):78.
30. Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(1):127-30.
31. Banerjee D. The other side of COVID-19: Impact on Obsessive Compulsive Disorder (OCD) and Hoarding. *Psychiatry Res* 2020;288:112966. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112966
32. Coughlin SS. Anxiety and depression: linkages with viral diseases. *Public health reviews*. 2012;34(2):7.
33. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(11):1002-12.
34. Lam MH, Wing YK, Yu MW, Leung CM, Ma RC, Kong AP, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142-7.
35. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020;288:112954.
36. Aytac HM, Oyaci Y, Yazar MS, Erol A, Pehlivan S. Association of MIF and MBL2 gene polymorphisms with attempted suicide in patients diagnosed with schizophrenia or bipolar disorder. *J Clin Neurosci* 2020 Apr 9. pii: S0967-5868(20)30294-0. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.001. [Epub ahead of print].
37. Brundin L, Bryleva EY, Rajamani KT. Role of inflammation in suicide: from mechanisms to treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):271-283. doi: 10.1038/npp.2016.116. Epub 2016 Jul 5.
38. Lund-Sørensen H, Benros ME, Madsen T, Sørensen HJ, Eaton WW, Postolache TT, et al. A nationwide cohort study of the association between hospitalization with infection and risk of death by suicide. *Jama Psychiatry*. 2016;73(9):912-9.
39. Nissen J, Trabjerg B, Pedersen M, Banasik K, Pedersen OB, Sørensen E, et al. Herpes Simplex Virus Type 1 infection is associated with suicidal behavior and first registered psychiatric diagnosis in a healthy population. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;108:150-4.
40. Goyal K, Chauhan P, Chhikara K, Gupta P, Singh MP. Fear of COVID 2019: First suicidal case in India! *Asian J psychiatr* 2020;49:101989.
41. Corona virüs korkusundan intihar etti NTV 31 March 2020 [Available from: <https://www.ntv.com.tr/turkiye/corona-virus-korkusundan-intihar-etti,uIhyxXfFh0K4JtMqX1JxNw>].
42. Corona virüs şüphesiyle hastaneye yatırılan yaşlı adam 3. kattan atlayarak hayatını kaybetti Milliyet 24 April 2020 [Available from: <https://www.milliyet.com.tr/gundem/corona-virus-suphesiyle-hastaneye-yatirilan-yasli-adam-3-kattan-atlayarak-hayatini-kaybetti-6197797>].



COVID-19 Pandemisi ve Dünyada Onkolojide Etkileri

COVID-19 Pandemia: Global Consequences for Oncology

Rejin Kebudi¹

¹İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü,
Preventif Onkoloji Ana Bilim Dalı, Pediatrik
Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: R.K. 0000-0003-4344-8174

Sorumlu yazar/Corresponding author:
Rejin Kebudi, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji
Enstitüsü, Preventif Onkoloji Ana Bilim Dalı,
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
E-posta: rejinkebudi@yahoo.com

Başvuru/Submitted: 24.04.2020

Kabul/Accepted: 03.05.2020

Atf/Citation: Kebudi R. COVID-19 Pandemia:
Global Consequences for Oncology. Sağlık
Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020;
3(Suppl.1): S99-S105.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0013>

ÖZ

Kanser tedavisi (kemoterapi, radyoterapi, kök hücre nakli, immünoterapi vd) gören veya yakın zamanda tedavisi bitmiş olan gerek erişkin, gerek çocuk hastalar bağışıklık sistemleri baskılandığından enfeksiyona duyarlıdır. Kanser tedavisi gören hastalar ve kanser geçirmiş olan kişiler COVID-19 pandemisinde riskli bir gruba oluşturmaktadırlar. Hastalığın ilk görüldüğü Çin'de ve diğer ülkelerde kanser hastalarında, genel populasyona oranla COVID-19 enfeksiyonunun insidans ve prevalansının daha yüksek olduğu, komorbiditelerin olmasının da riski artırdığı bildirilmektedir. Çocukların erişkinlere oranla daha düşük riskte oldukları bildirilmektedir. Kanser hastalarının tanı, tedavi ve takibinde görev alan onkologlar ve idarecilerin hastaların tanı ve tedavilerinin devamını sağlarken, enfeksiyona maruz kalmalarını önemeleri önemlidir. Bu nedenle hastalar, onlara bakım veren yakınları ve sağlık çalışanları başta el yıkama ve cerrahi maske takmak olmak üzere gerekli kişisel korunma önlemlerine azami ölçüde dikkat etmelidir. Kanser hastalarıyla uğraşan hekim ve sağlık personelinin, COVID enfeksiyonu servislerinde çalıştırılmaması önerilir. Kanser hastalarının takip ve tedavi süreçlerinde COVID-19 enfeksiyonundan korunmada Sağlık Bakanlığının önerileri, ulusal ve uluslararası kılavuzlar güncel olarak takip edilmeli, bu önerilere göre hareket edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV2, kanser, çocuk kanserleri, onkoloji

ABSTRACT

People with cancer and cancer survivors, particularly those with compromised immune systems, are prone to infections and are at high risk for the new coronavirus 2019 (COVID-19) infection. The incidence and prevalence of the COVID-19 infection in cancer patients are higher than the general population according to data reported from China, where COVID-19 was first identified and other countries. Based on available evidence, children seem to be at a lower risk for COVID-19 than adults. Oncology specialists and other providers involved in diagnosis, treatment, and follow-up of patients with cancer must consider how to balance delay in cancer diagnosis or treatment against the risk for potential COVID-19 exposure. Patients, caregivers and hospital staff members should be keen on hand washing, correct use of masks. Healthcare workers should use the appropriate personal protective equipment. Physicians and nurses dedicated to Hematology-Oncology and Stem Cell Transplant Units shall not attend any COVID-19 patients or services. Guidelines provided by the Ministry of Health and international guidelines should be followed.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV2, cancer, pediatric cancer, childhood cancer, oncology



GİRİŞ

İlk olarak 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinden bildirilen, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) veya kısaca 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak tanımlanan hastalık, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak 2020'de "uluslararası düzeyde acil halk sağlığı sorunu" ve 11 Mart 2020'de pandemi olarak açıklanıldı (1). Avrupada ilk olgu Fransa'da 24 Ocak 2020'de görüldü, onu Avrupa'nın diğer ülkelerindeki olgular izledi (2). Türkiye'de ilk olgu 13 Mart 2020'de bildirildi. DSÖ'nün 2 Mayıs 2020 tarihli raporunda, dünyada 3 267 184 kişide hastalık görüldüğü ve 229 971 ölüm saptandığı bildirilmektedir (1). Aynı tarihte T.C. Sağlık Bakanlığı verilerinde ülkemizde 124375 olgu ve 3336 vefat bildirilmiştir (3).

Kanser tedavisi gören hastalar ve kanser geçirmiş olan kişiler COVID-19 pandemisinde riskli bir gruba oluşturmaktadırlar (4,5,6). Gerek kansere bağlı, gerekse de tedaviye bağlı bağışıklık sisteminin baskılanması (immüsupresyon) nedeniyle, kanser hastalarında infeksiyonlara sık rastlanır ve hızla tedavi edilmezse kalıcı hasar (morbidite) ve ölüme (mortalite) yol açabilir.

Koronavirüsler Coronaviridae ailesinden RNA virüsleridir. Aynı aileden olan ve 2003'de Uzakdoğuda tanımlanan ciddi akut solunum sendromu (SARS) ve 2012'de Suudi Arabistan'da izole edilen Orta Doğu solunum sendromunda (MERS) da kanserli hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (7). COVID-19 son birkaç aydır tanımlandığı için, bu konuda kesin bilgiler sınırlı olsa da, tüm dünyada, birçok ülkenin sağlık sistemini ciddi boyutta zorlaması ve ağır tablolara ve ölümlere yol açması nedeniyle, birçok ülkeden ilk veriler hızla yayınlanarak paylaşılmıştır.

Erişkin Kanser Hastalarında Covid-19

Çin'de 31 Ocak 2020'ye kadar görülen olgular irdelendiğinde, 1590 COVID-19 hastası içinde 18'inin (%1) kanser tanısının olduğu, bu oranın Çin'in genel popülasyonundaki kanser insidansından (%0.29) yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda en sık tanı (%28) akciğer kanseri idi. Kemoterapi veya cerrahi son bir ay içinde geçirenlerde risk 5 kat faz-

laydı ($p=0.0026$). Dikkati çeken önemli bir husus, kanser tanılı hastaların yoğun bakım gereksinimlerinin diğer hastalardan fazla olması (%39 vs. %8) ve genel durumlarının daha kısa sürede kötüleşmesi idi (13 gün vs 43 gün, $p<0.0001$) (8). Çin'deki merkezlerden bildirilen 11 çalışmayı içeren bir metaanalizde ise tüm olguların %2 sinde (%1-6) kanser tanısının olduğu bildirilmiştir. Son bir ayda kanser tedavisi görenlerde ağır bir klinik görülme oranı daha fazlaydı (%75 vs %43) (9). Yine Çin'de 14 merkezden 105 kanser hastası, kanser olmayan 536 hasta ile karşılaştırıldığında, kanser hastalarının, özellikle hematolojik kanserler, akciğer kanseri ve metastatik hastaların daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (10).

ABD, New York Mount Sinai Hastanesinde COVID-19 tanısı alan 5688 hastanın %6'sının (334) kanser tedavisi gördüğü bildirildi. Bu hastaların tanıları sıklık sırasıyla meme kanseri, prostat kanseri, ürogenital kanser ve kolorektal kanser idi. Kanser tanılı hastalarda 66-80 yaş grubunda entübasyon gereksinimi daha fazlaydı. Ayrıca 50 yaş altı tüm hastalar incelendiğinde, kanser tanısı olanlarda mortalite daha yüksekti (11).

Çocuk Kanserleri ve COVID-19

Günümüze kadar elde edilen verilere göre hastalık çocuklarda daha hafif seyretmektedir (12).

Çin'de 16 Ocak 2020 ile 8 Şubat 2020 arasında COVID-19 infeksiyonu geçiren 2135 çocuk hasta retrospektif incelediğinde, konfirme olguların %50'sinin asemptomatik veya hafif klinik bulgularının olduğu, tedavi gerektirenlerin %93'ünde orta şiddette klinik bulgular olduğu, çok azının ağır/kritik bulguları olduğu bildirildi (13).

Çocuklarda, özellikle de kanserli çocuklarda hastalık seyri ile ilgili veriler erişkine göre azdır. Kanser ve tedavisine bağlı bağışıklığın baskılanması nedeniyle, kanser tanılı çocuklarda enfeksiyonlar sık görülür ve hastalığın durumu, hastanın yaşı, aldığı tedaviye bağlı olarak bazen enfeksiyonlar çok ağır seyreder, morbidite ve mortaliteye neden olabilirler. COVID-19 ile yeterli veriler henüz yoksa da, diğer coronaviruslarla enfekte, özellikle steroid kullanımı olan, hematopoietik kök hücre nakli geçiren çocuklarda 21 günden uzun süre virus atılımı bildirilmiştir.

(14). Kanser tanısı olmayan çocuklarda dışkıda PCR ile SARS-CoV-2 RNA'nın uzun süre saptandığı bildirildi (15). Kanser tanısı olmayan erişkin hastaların 2/3 ünde klinik bulguların düzelmesine rağmen, enfeksiyondan 3 hafta sonra dışkı ve tükürük örneğinde RNA saptandığı ancak kültürde 8. günden sonra üremediği bildirildi (16). Viral nükleik asidin bulunması, virusun önceden orada var olduğunu gösterse de, replikasyon özelliğini veya başkasını infekte edeceğini kanıtlamadığı öne sürüldü (6).

Çoğu olguda hafif veya orta şiddette üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olmasına karşın, ağır solunum sıkıntısı olan çocuk olguları, nadiren miyokardit, meningoensefalit, makrofaj aktive eden sendrom, ve tromboembolik bulgular gösteren olgular da bildirilmiştir (6). Avrupa ülkelerinde kanser tedavisi gören çocuklarda çok kısa zamanda yapılan bir anket çalışmasında PCR testi yapılan 200 çocuktan 9 'unda testin pozitif çıktığı ve bunların 8'inin asemptomatik veya hafif klinik bulgular gösterdiği bildirilmiş, ancak bu çalışmanın çok sınırlı veri içerdiği, daha ağır hastaların olma olasılığı olduğu uyarısı yapılmıştır (17). Çin'de Wuhan'da 8 yaşında ALL tanılı bir çocuğun ağır klinik tablo ile entübe edildiği bildirilmiştir (18).

COVID-19 Pandemi Döneminde Kanser Tanılı Hastaların Takip ve Tedavilerine Yönelik Öneriler

Kanser COVID-19 enfeksiyonu riskini ve mortalitesini artıran komorbid hastalıklardandır. Bununla birlikte kanser tanı ve tedavisinde gecikme, hastalığın ilerlemesine ve ciddi hayatı tehdit eden sonuçlara yol açabilir. İtalya gibi bazı ülkelerde COVID-19 nedeniyle çoğu hastanelerin COVID hastalarını aldığı, kanserle ilişkili olabilecek bazı hastaların ya yetersiz sağlık hizmeti mevcudiyeti, ya da hastaların hastaneye gitme korkusu nedeniyle tanılarının geciktiği, bunun da olumsuz sonuçlara yol açabileceği ile ilgili yazılar yayınlanmaktadır (19). O nedenle birçok bilimsel kuruluşun önerisi özellikle şifa şansı yüksek olan, gecikmenin ciddi sonuçlara neden olabileceği olgularda, kanser tanı ve tedavisinin mutlaka yapılması yönündedir (4,5,6). Çocuk kanserlerinde günümüzde dünyada da, ülkemizde de sağkalım %70

lerin üstündedir. O nedenle bu olguların da tedavisi aksamamalıdır (20,21). İleri yaştaki (>65 yaş) erişkin kanser hastalarının ve komorbitesi (hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer rahatsızlığı, kronik böbrek rahatsızlığı, karaciğer rahatsızlığı, kalp hastalığı, obezite, sigara içme öyküsü gibi) olanlarda risk daha da artmaktadır, bu hastalarda, her hasta için tıbbi ekip tarafından değerlendirilerek kemoterapi veya cerrahinin ertelenmesi, yeterli etkinlikte ise hastaneye gelişleri azaltmak amacıyla damardan verilen kemoterapi yerine ağızdan alınabilecek kemoterapi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilmiştir (4). Son 6 ay içinde aktif kemoterapi, herhangi antikör veya hedefe yönelik tedavi veya yoğun radyoterapi almakta olan, kök hücre nakli yapılmış kanser hastaları hem bağışıklık sistemlerinin zayıflığı nedeniyle enfeksiyona duyarlıdırlar, hem de kontrol, tetkik ve tedaviler nedeniyle enfeksiyonlu veya taşıyıcı kişilerle temas riskleri yüksektir. Bu nedenle hem hastalar hem de bakım verenleri başta el yıkama olmak üzere kişisel korunma önlemlerine azami ölçüde dikkat etmelidir (4,6).

Kanser hastalarının takip ve tedavi süreçlerinde COVID-19 enfeksiyonundan korumada Sağlık Bakanlığının önerileri, ulusal ve uluslararası kılavuzlar güncel olarak takip edilmeli, bu önerilere göre hareket edilmelidir (3,4,5,6).

Ulusal ve uluslararası sağlık kuruluşlarının yönergeleri doğrultusunda kanser hastaları ve onlara bakım veren aile bireyleri ve sağlık çalışanları için COVID-19 enfeksiyonunu tanıma, enfeksiyondan korunma önerileri şöyle sıralanabilir (22,23,24):

Klinikte çalışan sağlık personelinin COVID-19 enfeksiyonu semptomlarını tanımasına yönelik bilgilendirme yapılmalıdır. Sağlık hizmeti sunumu sırasında sağlık personelinin kişisel korunma önlemlerine uyması, yapılacak müdahalenin özelliğine göre gerekli diğer kişisel koruyucu ekipmanların (önlük, tıbbi maske, gözlük, yüz koruyucu siperlik, eldiven) kullanılması, Sağlık Bakanlığı, ulusal ve uluslararası kılavuzların önerilerine uyması önerilir.

Tedavisi bitmiş ve remisyonda olan hastaların yakınmaları yoksa, doktorlarının bilgi ve önerisi dahilinde muayene kontrolleri ileri bir tarihe ertelene-

bilir. Bu hastaların planlanmış radyolojik tetkikleri tıbbi sakınca oluşturmayacak ise ertelenebilir. Elektif cerrahi işlemler tıbbi sakınca oluşturmayacak ise ertelenebilir. Kanser tanısına göre gecikmenin sağkalmı etkileyeceği durumlarda cerrahi işlemin mevcut şartlar değerlendirilerek, yapılması önerilir.

Kanser tedavilerinin sürdürülmesi yaşamsal önem sahiptir. Ancak pandemi döneminde kan ürünlerinin zamanında ve yeteri kadar temin edilememesi veya febril nötropeni gelişenlerde yatak bulunamaması ihtimalleri göz önünde bulundurularak, hastaların sağ kalımını ve kanser tedavisinin başarısını riske atmayacak şekilde kemoterapi dozlarında ve kür aralıklarında modifikasyonlar yapılabilir. Tedavilerin zamanlaması, dozları, gelişebilecek nötropeni ve enfeksiyon riskleri her bir hasta için ayrı değerlendirilmeli ve randevular planlanması önerilir. Hastaların yolculuk yapmasının yaratacağı riski ortadan kaldırmak amacıyla yaşadığı şehirlerde uygun merkezin bulunması durumunda oradaki hekimlerle irtibata geçilerek tedavi şemalarının orda uygulanmasını sağlanabilir.

Hastaneye, yataklı servis ve polikliniklere giriş çıkışlar kontrol edilmeli, girişte hastaların ve refakatçilerinin ateş kontrolü yapılmalı ve enfeksiyonla ilgili sorgulama (ateş, öksürük ve solunum yolu enfeksiyonu bulguları) yapılmalıdır. Burada COVID-19 tanısı alan birisi ile temas varlığı, aynı ev içerisinde son 14 gün içerisinde solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatışı olan veya ateş, öksürük, solunum sıkıntısı şikayetleri olan birisinin varlığı sorgulanmalıdır. Halen yurtdışı seyahatler yapılmamaktadır, ancak pandeminin başında son 14 gün içinde yurt dışında bulunma da sorgulanmaktaydı.

COVID-19 enfeksiyonu şüphesi (varlığı) saptanması durumunda onkoloji bölümüne kabul edilmeden önce hasta ve refakatçisi (mutlaka cerrahi maske takılmış olmalı) hastanenin belirlediği birime/triyaj alanına yönlendirilmelidir. Nötropenik ateş nedeniyle başvuran kanser hastalarının da öncelikle hastanenin belirlediği birime/triyaj alanına yönlendirilerek gerekli değerlendirmelerin yapılması sağlanmalıdır. Olası/kesin COVID hastalarının bunun için hazırlanan farklı servislerde izlenmesi öne-

rilir. Her şüpheli olgudan nazofarenks ve oral sürüntüyle örnek alınıp COVID-19 için PCR ile test yapılması önerilir. Bazı ülkeler her hastayı ve refakatçisine yakınma veya şüpheli temas yoksa da, nazofarenks ve oral sürüntüyle örnek alınıp COVID-19 için PCR ile test yapılmasını önermektedir. Bu yapılmıyorsa, özellikle kök hücre veya organ nakli, cerrahi işlem geçirecek olanların mutlaka test edilmesi ve negatif sonuç varsa işlemlerin yapılmasını önermektedirler (6,19,22,23,24).

COVID-19 için şüpheli olguların, şüphe ortadan kalkıncaya kadar diğer kanser tanılı hastalarla temasını önlemek, özellikle de bu hastaların kanser tanısı ve tedavisi nedeniyle yüksek riskli grupta olduğu göz önüne alındığında, hayati önem arz etmektedir. COVID-19 PCR ile kanıtlanan veya yakınma/radyoloji ile kuvvetle olası olan kanser hastaları COVID-19 için uluslararası öneriler ve Sağlık Bakanlığının önerilerine göre tedavi edilir. Bu tedaviler derginin bu sayısında enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından detaylı anlatılmıştır. Kanser hastalarında da kliniğin şiddetine göre hidroklorokin, azitromisin, antiviraller (lopinavir, ritonavir vd.), ağır olgularda hastalığı geçirmiş ve iyileşip antikor oluşmuş kişilerden alınan konvalesan plazma, mezenkimal kök hücre de kullanılmaktadır. Bazı hastalar yoğun bakım takibi ve bunların bir kısmı entübasyona gereksinim duymaktadırlar (25, 26).

Kanser hastalarında tedavileri nedeniyle çoğunda COVID enfeksiyonu ateşli nötropeni sırasında saptanır. Bu hastalarda ateşli nötropenide verilmesi gereken geniş spektrumlu antibiyotikler (antipsödomonal etkisi de olmalı) hızla başlanır, klinik ve mikrobiyolojik verilere göre antifungal veya diğer antiviral (influenzada oseltamivir gibi) ilaçlar eklenir.

Onkoloji hastalarında sık transfüzyon gereksinimi olmaktadır. Pandemi döneminde sokağa çıkma yasağı, hastane ve sağlık kuruluşlarına girme çekincesi gibi faktörler nedeniyle kan bağıışı hem ülkemizde, hem tüm dünyada azalmıştır (27, 28). Bu konuda sosyal medyada da kan bağıışının önemi vurgulanmalıdır.

COVID-19 enfeksiyonu olmayan kanser hastalarının tedavileri kendi onkoloji servislerinde devam

etmelidir. Kliniklerin ayrılmasının yanı sıra kanser hastalarının bakım ve tedavisi ile ilgilenen sağlık personeliyle, COVID-19 poliklinik ve servislerinde görevli sağlık personelinin de ayrılması kritik öneme sahiptir. Aksi takdirde bu personelin hastalığı immünesitesi zayıf, hastalık açısından yüksek risk grubundaki kanser hastalarına taşıması riski ortaya çıkacaktır (22,23,24).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının COVID-19 Kanser Hastalarına Bakım Veren Merkezlerde Enfeksiyon Kontrol Önlemleri genelgesi bu hususları kapsamaktadır.

COVID-19 ve Onkolojide Bilimsel Etkinlikler

Tıpta, özellikle üniversitemizde hasta hizmeti yanında bilimsel araştırmalar, bilimsel toplantılar ve eğitim çok önemlidir. Onkolojide de bu husus çok önemlidir. İnfeksiyon yayılma riski nedeniyle hem üniversite içinde, hem dışında toplu etkinlikler yapılamayınca, teknoloji kullanılarak, teletıp yöntemleri ile etkinlikler sürdürülmüştür. Örneğin İstanbul Üniversitesinde yaklaşık 50 yıldır düzenli yapılan çocuk tümör konseyleri “zoom” üzerinden kesintisiz düzenli sürdürülmektedir. Birçok ulusal ve uluslararası onkoloji kongreleri ertelenmiştir. Bir kısmı da, sanal (virtual) toplantı şeklinde gerçekleşmektedir. Örneğin her yıl 40bin kişinin katıldığı American Society of Clinical Oncology (ASCO) yıllık kongresi Mayıs 2020 sonu bu şekilde gerçekleşecektir. Pandemi döneminde de onkoloji hastaları için hem tıbbi hizmet verilmesi, hem eğitim ve bilimsel etkinliklerin ortam koşullarına göre uyarlanarak devamı önemlidir.

SONUÇ

Kanser tedavisi gören hastalar ve kanser geçirmiş olan kişiler COVID-19 pandemisinde riskli bir gruba oluşturmaktadırlar. Kanser hastalarında, genel popülasyona oranla COVID-19 enfeksiyonunun insidans ve prevalansının daha yüksek olduğu, komorbiditelerin olmasının da riski artırdığı bildirilmektedir. Çocukların erişkinlere oranla daha düşük riskte oldukları bildirilmektedir. Kanser hastalarının tanı, tedavi ve takibinde görev alan onkologlar ve idarecilerin hastaların tanı ve tedavilerinin devamını sağ-

larken, enfeksiyona maruz kalmalarını önlemeleri önemlidir. Bu nedenle hastalar, onlara bakım veren yakınları ve sağlık çalışanları gerekli kişisel korunma önlemlerine azami ölçüde dikkat etmelidir. Kanser hastalarının takip ve tedavi süreçlerinde COVID-19 enfeksiyonundan korunmada Sağlık Bakanlığının önerileri, ulusal ve uluslararası kılavuzlar güncel olarak takip edilmeli, bu önerilere göre hareket edilmelidir. Onkolojide hasta hizmeti devam ederken, bilimsel çalışmaların da yürütülmesi de önemlidir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- R.K.; Veri Toplama- R.K.; Veri Analizi/Yorumlama-R.K.; Yazı Taslağı- R.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- R.K.; Son Onay ve Sorumluluk- R.K.; Malzeme ve Teknik Destek- R.K.; Süpervizyon- R.K.

Author Contributions: Conception/Design of Study- R.K.; Data Acquisition- R.K.; Data Analysis/ Interpretation- R.K.; Drafting Manuscript- R.K.; Critical Revision of Manuscript- R.K.; Final Approval and Accountability- R.K.; Technical or Material Support- R.K.; Supervision- R.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Coronavirus Disease Pandemic. [online]. Website <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [02/05/ 2020]
2. Stoecklin BS, Rolland P, Silue Y, Mailles A, Campese C et al. Investigation Team. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations, and control measures, January 2020. Eurosurveillance 2020;25(6):2000094.

3. T.C. Sağlık Bakanlığı Korona Tablosu <https://covid19.saglik.gov.tr/> (02/05/ 2020)
4. American Society of Clinical Oncology COVID-19 Resources <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information> (02/05/2020)
5. Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatric Blood and Cancer*. 2020 Apr 2:e28327. doi: 10.1002/pbc.28327. [Epub ahead of print].
6. Michael Sullivan, Eric Bouffet, Carlos Rodriguez-Gallindo, Sandra Luna-Fineman, Muhammad Saghira Khan, Pam Kearns, Doug Hawkins, Julia Challinor, Lisa Morrissey, Jorg Fuchs, Karen Marcus, Adriana Balduzzi, Luisa Bassett, Miguela Caniza, Justin N Baker, Laila Hessissen, Rejin Kebudi, Richard Sullivan, Kathy Pritchard-Jones. The COVID-19 PANDEMIC: A Rapid Global response for Children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, St Jude Global and the WHO. , *Pediatric Blood and Cancer*, 2020 (in press) <https://doi.org/10.22541/au.158777298.87289192/v2>
7. Jazieh AR, Alenazi TH, Alhejazi A Al Safi F, Al Olayan A. Outcome of Oncology Patients Infected With Coronavirus. *JCO Global Oncol* 6: 471-475.
8. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-337.
9. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons from a pooled analysis. *JCO Global Oncology* 2020;557-559. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00097>.
10. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discovery* . Published Online first on April 28, 2020; DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
11. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D, Cruz C, Do Patients with Cancer Have a Poorer Prognosis of COVID-19? An Experience in New York City., *Annals of Oncology* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.006>.
12. Hasan Tezer, Tuğba Bedir Demirdağ. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children *Türk J Med Sci* (2020);50:592-603. TÜBİTAK doi:10.3906/sag-2004-174
13. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
14. Ogimi C, Greninger AL, Waghmare AA, et al. Prolonged Shedding of Human Coronavirus in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Risk Factors and Viral Genome Evolution. *J Infect Dis*. 2017;216(2):203-209.
15. 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*. 2020;26(4):502-505.
16. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020.
17. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al. Flash Survey on SARS-CoV-2 Infections in Pediatric Patients on anti-Cancer Treatment. *European Journal of Cancer*. 2020;132:11-16.
18. Sun D, Li H, Lu X-X, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020 [Epub ahead of print].
19. Lazzarini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020.
20. Kebudi R. Pediatric oncology in Turkey. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2012;34:S12-S14.

21. Kutluk MT, Yesilipek A. Pediatric cancer registry Turkey: 2009-2016 (TPOG & TPHD). In: American Society of Clinical Oncology; 2017.
22. Infectious Disease Society of America (IDSA) COVID-19 testing resources <https://www.idsociety.org/news--publications-new/articles/2020/idsa-statement-on-covid-19-testing-recommendations/>.
23. Interim infection prevention and control recommendations for patients with confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) or persons under investigation for COVID-19 in healthcare setting. Centers for Disease Control; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html> (02/05/ 2020)
24. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Derneği kanserli çocuklarda COVID-19 şüphesi yönetimi <http://www.tpog.org.tr/kanserli-cocuklarda-COVID-19-suphesi-yonetimi> (02/05/2020)
25. Hatipoğlu N. The “new” problem of humanity: New coronavirus (2019-nCoV / COVID-19) disease. *Med J Bakirkoy* 2020;16(1):1-8.
26. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020.
27. World Health Organisation. Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19) WHO Interim guidance, March 2020. 2020; [https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/maintaining-a-safe-and-adequate-blood-supply-during-the-pandemic-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19)). Accessed April 18, 2020.
28. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):283-299.



COVID-19 Patogenezinde Pulmoner İntravasküler Koagülasyon ve Tedavi Önerileri

Pulmonary Intravascular Coagulation Pathogenesis in COVID-19 and Treatment Recommendations

Faik Sarıalioğlu¹ , Fatma Burcu Belen Apak¹ 

ÖZ

Tüm dünyayı ve ülkemizi etkisi altına alan COVID-19 hastalığının patogenezinde koagülasyon sisteminin aktive olmasının önemli rolü olduğu, dissemine intravasküler koagülasyonun (DİK) laboratuvar bulgularından D-dimer değeri yüksek olan olgulara erken dönemde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) başlanması durumunda mortalitenin azaldığı bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonundaki ana mekanizmalardan birinin sepsis ilişkili DİK'ten farklı organa özgü 'Pulmoner İntravasküler Koagülasyon-PİK' olduğunu düşünmekteyiz. Patogenetik mekanizmaları açıkladığımız derlememizde PİK erken dönemlerinde profilaktik dozda DMAH, D-dimer artışı devam etmesi durumunda tedavi dozunda DMAH, respiratuar yetmezlik gelişmesi durumunda kanama riski göz önünde bulundurularak doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve defibrotid tedavilerinin kullanımı konusunda tedavi önerileri yer almaktadır. Bu tedavilerin COVID-19 enfeksiyonunun hangi aşamalarında kullanılmasının uygun olacağını netleştirilmesi için klinik araştırmalara gerek duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, pulmoner intravasküler koagülasyon (PİK), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), doku plazminojen aktivatörü (tPA), defibrotid

ABSTRACT

It has been recently shown that the activation of the coagulation system takes an important part in the pathogenesis of COVID-19. It has come into insight that the mortality rate is lower in patients who were administered low molecular weight heparin (LMWH) during the course of COVID-19 when compared with those who were treated without LMWH. However, we observe that the coagulopathy accompanying COVID-19 seems to be different from sepsis associated disseminated intravascular coagulation (DIC), therefore we think that organ specific coagulopathy should be better named 'Pulmonary Intravascular Coagulation-PIC'. Here we provide possible pathogenetic mechanisms underlying COVID-19 including PIC and give treatment recommendations as administration of prophylactic LMWH at patients with increased D-dimer levels at early phase, escalation to treatment dose of LMWH in case of increasing D-dimers and usage of tPA or defibrotide with evaluation of bleeding risk in patients with respiratory insufficiency. However, in what point of COVID-19 disease shall those anticoagulant/antithrombotic-thrombolytic agents used must be evaluated with further studies.

Keywords: COVID-19, pulmonary intravascular coagulation (PIC), low molecular weight heparin, tissue plasminogen activator (tPA), defibrotide

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID: E.S. 0000-0002-8257-810X;
E.B.B.A. 0000-0002-9278-6703

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Fatma Burcu Belen Apak, Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: draiddabb@gmail.com

Başvuru/Submitted: 20.04.2020

Kabul/Accepted: 04.05.2020

Atf/Citation: Sarıalioglu F, Belen Apak FB. Pulmonary Intravascular Coagulation Pathogenesis in COVID-19 and Treatment Recommendations. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S106-S110.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0014>



GİRİŞ

Yakın zamanda COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinde koagülopatinin önemli bir yer oluşturduğu, daha az etkilenmiş Protrombin zamanı (PZ), fibrinojen değerleri ve trombosit sayısına rağmen belirgin olarak artış gösteren D-dimer düzeyleri ile sepsis ilişkili dissemine intravasküler koagülasyondan (DİK) farklı bir koagülopati oluştuğunu düşündürmektedir (1-3). Patogenezin Tip II pnömosit hasarı ile başlamış olduğu sonrasında viral pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştiği, bu durumun Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve DİK'i tetiklediği düşünülse de, otopsi serilerinden edindiğimiz veriler önemli ve erken dönem patogenetik mekanizmalardan birinin Pulmoner İntravasküler Koagülasyon (PİK) olduğunu düşündürmektedir. Bu derlemenin amacı, PİK patogenetik mekanizmalarını tartışmaktır.

Klinik Araştırmalar ve Etkileri

Pulmoner İntravasküler Koagülasyon (PİK) tanımını ilk kez sepsis ilişkili 'DİK'ten farklı olarak COVID-19 hastalığına özgü organ spesifik bir tanım olarak McGonagle D ve arkadaşları kullanmışlardır (4). COVID-19 olgularında görülen ve PİK düşündürülen bulgular ödemli akciğer dokusu, pulmoner kanama odakları, diffüz alveolar hasar ve küçük kapillerlerde yaygın mikrovasküler fibrin depozitleridir (5). Akciğer parankiminde CD61 ve von Willebrand Faktör ile boyanan yaygın megakaryosit infiltrasyonu da patogenezin ana etkenlerinden birinin lokal koagülasyon olduğunu düşündürmektedir (5). Aynı çalışmadaki kalp bulguları ise sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyona bağlı sağ kalp yetmezliğini işaret etmektedir. Akciğer kanseri nedeniyle biyopsi yapılan ve biyopsi sonrasında ateş ve öksürük şikayetlerinin başlaması ile beraber COVID-19 tanısı alan 2 olguya ait patoloji sonuçları da patogeneze ışık tutmaktadır. Bu çalışmada akciğer adenokarsinomuna ait patolojik bulgular yanında COVID-19'a ait erken dönem bulgular da gösterilmiştir. Bunlar alveolar fibrin depozitleri, alveoller içinde proteinöz eksuda ve mononükleer hücre infiltratları olup bu bulgular erken dönemde akciğere spesifik bir koagülopatinin başladığını göstermektedir (6). Klinik çalışmalarda yaşatılmayan olguların kurtarılan COVID-19 olguları ile karşılaştırıldığında

D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinde belirgin artış olduğunu ve eğer yoğun bakıma yatan COVID-19 olgularının tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılması durumunda 28 günlük mortalite oranının belirgin düşük olduğu gösterilmiştir (2,3). Olası patogeneze enfeksiyona bağlı sitokin artışı (IL-1, IL-6 ve TNF-alfa), vasküler endotel hasarı, mononükleer hücrelerin aktivasyonu, mononükleer hücreler aracılığıyla doku faktörü (TF) yolağı aktivasyonu, koagülasyon sisteminin proteaz aktive edici reseptörler (PAR) ile aktive edilmesi ve böylece inflamasyonun koagülasyonu ve tersine koagülasyonun inflamasyonu tetiklemesidir, bu olaylar sonucunda antikoagülan yollar bloklanmakta, fibrinoliz önce aktive olmakta ancak sonrasında bozulmaktadır (7). Henüz COVID-19 tanısı almadan önce akciğer biyopsisi yapılmış akciğer adenokarsinom tanılı 2 olgunun erken dönemde akciğerde fibrin depozitleri gösteriyor olması COVID-19 patogenezinin erken aşamalarında PİK olduğunu, sonrasında koagülasyonla aktive olan inflamatuvar süreçlerin sitokin fırtınası, ARDS ve MAS'ı tetiklediğini düşündürmektedir (6). Aşağıda bu bilimsel veriler ışığında düşünmüş olduğumuz olası patogenetik mekanizmalar ve tedavi önerileri verilmektedir.

Pulmoner İntravasküler Koagülasyon-Fizyopatoloji

COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye yatan ağır hastaların en belirgin özellikleri: (a) ağır hastalarda ciddi hipoksemi, sistolik kan basıncı düşüklüğü, (b) klinik ve radyolojik olarak interstisyel klasik viral pnömoniye ve ARDS'ye benzemeyen hastalık tablosu; (c) koagülasyon testleri ile özellikle post-infeksiyöz DİK'ten ayrılan hiperkoagülabilitate profili ile alışılmadık bir klinik tablodur. Tüm bulgular akciğerde venöz mikropiller yatakta başlayan ve fizyolojik kompensasyon mekanizmalarının hızla tüketilmesi ile sıra ile küçük venüllere ve sonra daha büyüklerine uzanan PULMONER İNTRAVASKÜLER KOAGÜLASYON (PİK) tablosudur.

Bugüne kadar yayınlanmış tüm veriler bulmacanın tamamlanmasına önemli katkı yapmaktadır. Dayanağımız ekte verdiğimiz tüm literatür verileridir. Literatürde tartışılan HLH/MAS tablosu, klasik DİK, sitokin fırtınası, koagülasyon ve kompleman sistem-

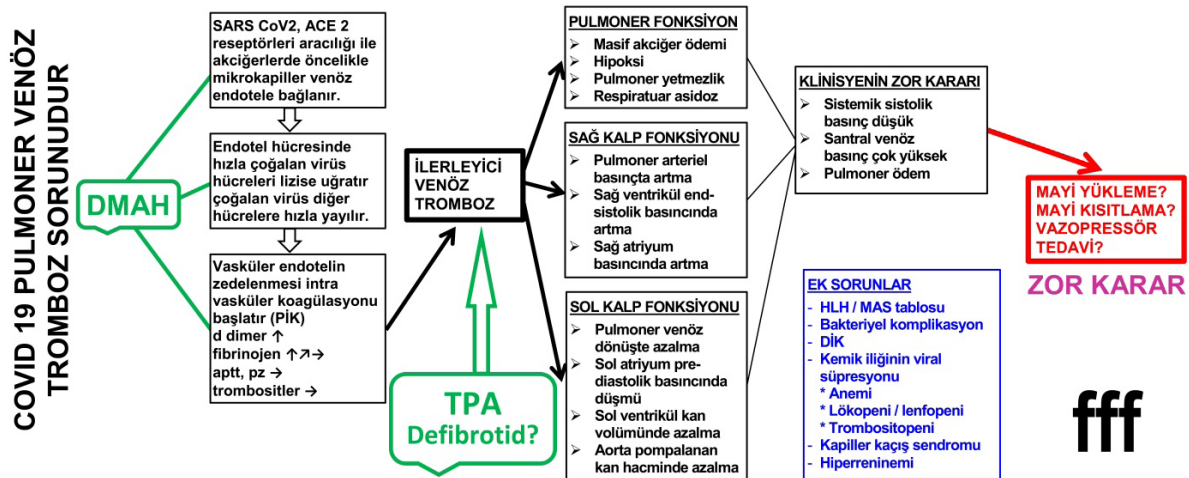
lerini aktivasyonu, T-lenfositleri aracılı olaylar sebepten çok sonuç durumundadır.

Pulmoner İnvasküler Koagülasyon-Tedavi Stratejisi

• SARS-CoV2 Tip II pnömositler üzerindeki ve ayrıca vasküler endotel hücrelerindeki ACE2 reseptörlerine bağlanmakta ve endotelin aktivasyonuna direkt olarak lizis ile ve indirekt olarak sitokinlerle neden olmaktadır. Fibrin depozitleri başlangıçta yüksektir ve hiperfibrinoliz vardır ancak sonrasında fibrinoliz yetersiz kalmaktadır (7). Bu nedenle erken dönemde bile D-dimer düzeyleri artmaktadır. Bu dönemde hiperkoagülasyonun önlenmesi trombin oluşumunun bloklanması ve inflamatuvar cevabın baskılanması için gereklidir. Mevcut klinik önerilerde hastanede yatmakta olan ve risk faktörleri veya artmış D-dimer düzeyleri olan olgulara DMAH profilaksisi önerilmektedir (8,9). **Radyolojik veya mikrobiyolojik olarak tanı almış COVID-19 olgularına hastane yatışından ve D-dimer düzeyinden bağımsız olarak DMAH profilaktik dozda başlanması uygun olabilir.** Ancak DMAH'nin SARS-CoV2'nin ACE2 reseptörlerine bağlanma sonrası hücre içi endoproteazlar aracılığıyla hücre içine girişinin DMAH yoluyla engellenebileceği konusundaki SARS-CoV deneyimi ve SARS-CoV2 hipotezimiz nedeniyle daha erken dönemde viral

replikasyonun da DMAH ile azaltılabileceğini düşünmekteyiz (10,11). İzlemede artış gösteren D-dimer düzeyleri ile DMAH tedavi dozuna çıkılması uygun olabilir.

• DMAH tedavisinin PİK'i önlemede yetersiz kalması ve trombozun pulmoner venlere dek uzanması durumunda sekonder pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği gelişecek, intravasküler basınç artışı alveolar eksudasyonu arttırarak hipoksiyi arttıracaktır. Pulmoner venöz dönüş azalmasına bağlı olarak, sol ventrikül atım hacmi azalacak ve sistemik hipotansiyon görülecektir. Sistemik hipotansiyon COVID-19 olgularında en sık görülen bulgulardan biridir (12). **Bu noktada tedavi dozunda DMAH yetersiz kalacağından, tPA veya defibrotid kullanılması uygun olabilir.** Litaretürde tPA tedavisi ile respiratuar kapasitede artış gösterilmiş olgu sunumları bulunmakta olup, defibrotid tedavisi ile ilgili literatür bulunmamaktadır (13,14). İmmunpatogenezin sinusoidal obstrüksiyon sendromundaki (SOS) endotel disfonksiyonuna benzediği hipotezinden hareketle defibrotid tedavisinin COVID-19 PİK sendromunda kullanılabileceği düşüncesindeyiz (Şekil 1). Defibrotid antitrombotik/trombolitik etkileri yanında, nükleer faktör kapp B (NFkB), IL-6, TNF ve ICAM-1 gibi inflamatuvar belirteçleri inhibe etmesi nedeniyle de COVID-19 PİK tedavisinde iyi bir aday olarak görünmektedir (15).



Şekil 1. COVID-19 Pulmoner intravasküler koagülasyon patogenezi ve tedavi önerileri

LMWH: DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, aptt: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, pz: protrombin zamanı, PIC: pulmoner intravasküler koagülasyon, TPA: doku plazminojen aktivatörü, HLH: hemofagositik lenfositosis, MAS: makrofaq aktivasyon sendromu

SONUÇ

Şu ana dek sahip olduğumuz literatür verileri ışığında PİK, COVID-19 patogenezinin major ayaklarından birini oluşturmaktadır. Bu yazıda sadece PİK tedavisine yönelik öneriler verilmiş olup, tedavi sürecinde ortaya çıkan kardiyopulmoner hemodinamik sorunlar (hipoksi, hipotansiyon, sıvı-elektrolit tedavileri); HLH/MAS, klasik DİK, bakteriyel ve fungal komplikasyonlara yaklaşım; SARS-CoV2'nin non spesifik ilaç tedavileri (antiviral ilaçlar, hidroklorokin tedavisi, immün plazma tedavisi, plazma değişim tedavileri) bu tedaviye ek olarak gereğinde, tedavi önerileri ve güncel bilgiler ışığında verilmelidir. Antikoagülasyonun ve ileri dönemlerde trombolitik tedavinin erken göz önünde bulundurulması ile hastalığın diğer komplikasyonlarının da önlenebileceği düşüncesindeyiz. COVID-19'lu hastalarda bu konuda yapılan yeni klinik araştırmalar kanıta dayalı bilgi birikimin artışına olanak sağlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- F.S., F.B.B.A.; Yazı Taslağı- F.S., F.B.B.A.; Son Onay ve Sorumluluk- F.S., F.B.B.A.

Author Contributions: Conception/Design of Study- F.S., F.B.B.A.; Drafting Manuscript- F.S., F.B.B.A.; Final Approval and Accountability- F.S., F.B.B.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

1. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 Apr 02. doi.org/10.1111/jth.14821. [Epub ahead of print]
2. 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. doi: 10.1111/jth.14768.
3. 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;00:1-6. doi: 10.1111/jth.14817. [Epub ahead of print]
4. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C, Dennis McGonagle, Kassem Sharif, Anthony O'Regan, Charlie Bridgewood, The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease, *Autoimmunity Reviews*, 2020, 102537, ISSN 1568-9972, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
5. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown Q, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The first autopsy series from New Orleans. *MedRxiv* 2020 Apr 10. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
6. Tian S, Hu W, Niu, Liu H et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020 Feb 28. 2020 May;15(5):700-4. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010. [Epub ahead of print]
7. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989-94.
8. Thachil J, Tang J, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 March 25. doi.org/10.1111/jth.14810.

9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi 14 Nisan 2020, Ankara. Available from: URL: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.
10. Du L, Kao RY, Zhou Y, He Y, Zhao G, Wong C et al. Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity. *Biochem Biophys Res Commun.*2007;359(1):174-79.
11. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses.* 2020;142:109743.
12. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region-Case Series [published online ahead of print, *N Engl J Med.* 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMoa2004500. [Epub ahead of print]
13. Moore H, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS et al. Is there a role for plasminogen activator (tPA) as a novel treatment for refractory COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome (ARDS)? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2020 Mar 2. doi: 10.1097/TA.0000000000002694 [Epub ahead of print]
14. Wu Y, Wang T, Guo C, Zhang D, Ge X, Huang Z et al. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19. *QJM* 2020 Apr 10. doi.org/10.1093/qjmed/hcaa121.
15. Pescador R, Capuzzi L, Mantovani M, Fulgenzi A, Ferrero ME. Defibrotide: Properties and clinical use of an old/new drug. *Vascul Pharmacol* 2013;59:1-10.

Amaç ve Kapsam

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi (SABİAD); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Şubat, Haziran ve Ekim aylarında olmak üzere dört ayda bir yayınlanır ve üç sayıda bir cilt tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi (SABİAD), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel, özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve güncel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektup yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Editöryal Politikalar ve Hakem Süreci

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyelli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi'ne (SABİAD) gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editöründür.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, www.wma.net) çerçevesinde hazırlanmış

Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanacak prosedürler tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına dair bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık ve net olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin eşleşme oranı değerlendirmesi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikirselle içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde sorgulandığının ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmadan her yönüyle sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ilaveten, diğer yazarların da çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğer yazarların katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen herkes yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her bir kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikâyet durumlarında, COPE rehberleri kapsamında işlem uygular. Yazarlar, itiraz ve şikâyetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Kurulu'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikâyetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi her makalenin <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Anlaşması Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dâhil daha önce yayınlanmış bir alıntıyı kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konudaki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazar(lar)a aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi, Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı'nın değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı, bu gibi durumlar için hiçbir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Makale Hazırlama

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Farklı mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından

kontrol edilecek, derginin yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleleri teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

Yazar(lar)ın aşağıdakileri sunmaları gerekir:

Telif Hakları Formu

Kapak sayfası: Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfada;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığı,
- Yazarların isimleri, kurumları, eğitim dereceleri ve ORCID numaraları
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dâhil), faks numarası ve e-posta adresi,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

Özet: Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri “Amaç”, “Gereç ve Yöntem”, “Bulgular” ve “Sonuç” alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümlerinde alt başlıklar yazılmamalıdır.

Anahtar Sözcükler: Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

Makale Türleri

Özgün Araştırma: Ana metin; “Giriş”, “Gereç ve Yöntem”, “Bulgular” ve “Tartışma” alt başlıklarından oluşmalıdır.

Özgün Araştırmalarla ilgili sınırlandırmalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verileri bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med

J 1983: 7; 1489-93). İstatiksel analiz ile ilgili bilgi, Gereç ve Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

Editöryel Yorum: Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakem tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazar(lar), dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

Derleme: Konunun alanında birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazar(lar) dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak çalışmalara yön veren bir düzeyde hazırlanmalıdır. Ana metin; "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntemi tarif eden, kitaplarda yer verilmeyen bilgiler yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Editöre Mektup: Yazar(lar), dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum formatında Editöre

Mektup yazılarını sunabilirler. Bu metinde, özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ilişkin cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazar(lar)ın adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmalıdır. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yerelmalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıklmaları tablo altına yazılmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana metin içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ayrılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme, ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etmek amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başı, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimlerde kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgilerine kesinlikle yer verilmemelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen tüm görsellerin çözünürlüğü net ve büyük boyutlu (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Tablo 1: Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 resim
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 resim
Olgu Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 resim
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Resim yok

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetinde ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde açıklanarak kısaltma açıklamanın ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren tüm bilgiler parantez içinde verilmelidir; “Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)”.

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içerisinde uygun olan yerlere sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlılıkları, engelleri ve yetersizlikleri Sonuç paragrafı öncesi “Tartışma” bölümünde yer almalıdır.

Revizyonlar

Yazar(lar) makalelerin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını “Hakemlere Cevap” dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her bir hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize edilen makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenemezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazar(lar) ın revizyon için ek süreye ihtiyaç duyması durumunda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dâhil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

Kaynaklar

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed’de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra “et al.” yazılmalıdır. Ana

metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

Dergi makalesi: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Erken Çevrimiçi Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and atrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5); 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

Son Kontrol Listesi

- **Editöre mektup**
 - Makalenin türü
 - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
 - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
 - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
 - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği
- Yazar Formu
- Telif Hakkı Anlaşması Formu
- Makale kapak sayfası
 - Makalenin kategorisi
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
 - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
 - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks no'su
 - Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metin dosyasında olması gerekenler
 - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
 - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumlarında özet 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
 - Anahtar Kelimeler: 3 -6 Türkçe ve 3 -6 İngilizce
 - Makale ana metin bölümleri
 - Kaynaklar
 - Teşekkür (varsa belirtiniz)
 - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılarıyla)

Aims and Scope

Journal of Advanced Research in Health Sciences (JARHS) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Institute of Health Sciences of İstanbul University and it is published every 4 months on February, June, and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Advanced Research in Health Sciences (JARHS) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

Editorial Policies and Peer Review Process

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 World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (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. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. 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.

Manuscripts submitted to Journal of Advanced Research in Health Sciences will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are

experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

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) 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 author(s). 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 author(s)’ responsibility to carefully protect the patients’ anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - www.icmje.org). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

1. Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
2. Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND

3. Final approval of the version to be published; AND
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of 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.

Journal of Advanced Research in Health Sciences requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <https://dergipark.org.tr/en/pub/sabiad>). 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 Journal of Advanced Research in Health Sciences 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

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Author(s) are

required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <https://dergipark.org.tr/tr/pub/sabiad>. 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.

Author(s) are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,

Title page: A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,
- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

Abstract: A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

Keywords: Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

Manuscript Types

Original Articles: This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

Editorial Comments: Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

Review Articles: Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose

scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

Case Reports: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

Letters to the Editor: This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should

Table 1: Limitations for each manuscript type					
Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

be created using the “insert table” command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or 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 not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

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 in the following format: “Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)”

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.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

Revisions

When submitting a revised version of a paper, the author(s) must submit a detailed “Response to the reviewers” that states point by point how each issue raised by the reviewers has been covered and where it

can be found (each reviewer’s comment, followed by the author’s reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal’s webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author(s) and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

References

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by “et al.” In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

Book Section: Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

Books with a Single Author: Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Editor(s) as Author: Huizing EH, de Groot JAM, editors. *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

Conference Proceedings: Bengissson S. Sothem BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

Scientific or Technical Report: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study KidneyInt: 2004. Report No: 26.

Thesis: Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. SağlıkBilimleriEnstitüsü, DoktoraTezi. 2007.

Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet: Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

Epub Ahead of Print Articles: Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. DiagnIntervRadiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Manuscripts Published in Electronic Format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidodl/EID/cid.htm>.

Submission Checklist

- **Cover letter to the editor**
 - The category of the manuscript
 - Confirming that “the paper is not under consideration for publication in another journal”.
 - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
 - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
 - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.

- **Copyright Agreement Form**
- **Author Form**
- **Permission of previous published material if used in the present manuscript**
 - Acknowledgement of the study “in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
 - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”.
- **Title page**
 - The category of the manuscript
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Short title (running head) both in Turkish and in English
 - All authors’ names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
 - Corresponding author’s email address, full postal address, telephone and fax number
 - ORCIDs of all authors.
- **Main Manuscript Document**
 - The title of the manuscript both in Turkish and in English
 - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report’s abstract limit is 200 words)
 - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
 - Main article sections
 - References
 - Acknowledgement (if exists)
 - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

COPYRIGHT AGREEMENT FORM / TELİF HAKKI ANLAŞMASI FORMU



Istanbul University
İstanbul Üniversitesi

Journal name: Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi
Dergi Adı: Journal of Advanced Research in Health Sciences

Copyright Agreement Form
Telif Hakkı Anlaşması Formu

Responsible/Corresponding Author Sorumlu Yazar	
Title of Manuscript Makalenin Başlığı	
Acceptance date Kabul Tarihi	
List of authors Yazarların Listesi	

Sıra No	Name - Surname Adı-Soyadı	E-mail E-Posta	Signature İmza	Date Tarih
1				
2				
3				
4				
5				

Manuscript Type (Research Article, Review, Short communication, etc.) Makalenin türü (Araştırma makalesi, Derleme, Kısa bildiri, v.b.)	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Responsible/Corresponding Author: Sorumlu Yazar:	
------------------------------------------------------------	--

University/company/institution	Çalıştığı kurum	
Address	Posta adresi	
E-mail	E-posta	
Phone; mobile phone	Telefon no; GSM no	

The author(s) agrees that:
The manuscript submitted is his/her/their own original work, and has not been plagiarized from any prior work, all authors participated in the work in a substantive way, and are prepared to take public responsibility for the work, all authors have seen and approved the manuscript as submitted, the manuscript has not been published and is not being submitted or considered for publication elsewhere, the text, illustrations, and any other materials included in the manuscript do not infringe upon any existing copyright or other rights of anyone. İSTANBUL UNIVERSITY will publish the content under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) license that gives permission to copy and redistribute the material in any medium or format other than commercial purposes as well as remix, transform and build upon the material by providing appropriate credit to the original work.
The Contributor(s) or, if applicable the Contributor's Employer, retain(s) all proprietary rights in addition to copyright, patent rights; to use, free of charge, all parts of this article for the author's future works in books, lectures, classroom teaching or oral presentations, the right to reproduce the article for their own purposes provided the copies are not offered for sale.
All materials related to manuscripts, accepted or rejected, including photographs, original figures etc., will be kept by İSTANBUL UNIVERSITY for one year following the editor's decision. These materials will then be destroyed.
I/We indemnify İSTANBUL UNIVERSITY and the Editors of the Journals, and hold them harmless from any loss, expense or damage occasioned by a claim or suit by a third party for copyright infringement, or any suit arising out of any breach of the foregoing warranties as a result of publication of my/our article. I/We also warrant that the article contains no libelous or unlawful statements, and does not contain material or instructions that might cause harm or injury.
This Copyright Agreement Form must be signed/ratified by all authors. Separate copies of the form (completed in full) may be submitted by authors located at different institutions; however, all signatures must be original and authenticated.

Yazar(lar) aşağıdaki hususları kabul eder
Sunulan makalenin yazar(lar)ın orijinal çalışması olduğunu ve intihal yapmadıklarını,
Tüm yazarların bu çalışmaya aslı olarak katılmış olduklarını ve bu çalışma için her türlü sorumluluğu aldıklarını,
Tüm yazarların sunulan makalenin son halini gördüklerini ve onayladıklarını,
Makalenin başka bir yerde basılmadığını veya basılmak için sunulmadığını,
Makalede bulunan metnin, şekillerin ve dokümanların diğer şahıslara ait olan Telif Haklarını ihlal etmediğini kabul ve taahhüt ederler.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ'nin bu fikri eseri, Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı ile yayınlamasına izin verirler. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) lisansı, eserin ticari kullanım dışında her boyut ve formatta paylaşılmasına, kopyalanmasına, çoğaltılmasına ve orijinal esere uygun şekilde atıfta bulunmak kaydıyla yeniden düzenleme, dönüştürme ve eserin üzerine inşa etme dâhil adapte edilmesine izin verir.
Yazar(lar)ın veya varsa yazar(lar)ın işverenin telif dâhil patent hakları, yazar(lar)ın gelecekte kitaplarında veya diğer çalışmalarında makalenin tümünü ücret ödemesiz kullanma hakkı makaleyi satmamak koşuluyla kendi amaçları için çoğaltma hakkı gibi fikri mülkiyet hakları saklıdır.
Yayımlanan veya yayıma kabul edilmeden önce makalelerle ilgili dokümanlar (fotoğraf, orijinal şekil vb.) karar tarihinden başlamak üzere bir yıl süreyle İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ'nce saklanır ve bu sürenin sonunda imha edilir.
Ben/Biz, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslara vuku bulacak hak talebi veya açılacak davalarda İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ ve Dergi Editörlerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını, tüm sorumluluğun yazarlara ait olduğunu taahhüt ederim/ederiz.
Ayrıca Ben/Biz makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını taahhüt ederim/ederiz.
Bu Telif Hakkı Anlaşması Formu tüm yazarlar tarafından imzalanmalıdır/onaylanmalıdır. Form farklı kurumlarda bulunan yazarlar tarafından ayrı kopyalar halinde doldurularak sunulabilir. Ancak, tüm imzaların orijinal veya kanıtlanabilir şekilde onaylı olması gerekir.

Responsible/Corresponding Author; Sorumlu Yazar;	Signature / İmza	Date / Tarih
	/...../.....

