

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi

Journal of Health Science Yüksek İhtisas University

Cilt / Volume 1 | Sayı / Issue 1 | Haziran / June 2020



Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi
Mart, Haziran ve Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere
yılda 4 sayı yayımlanır.

Yayın Türü: Yaygın Süreli Yayın

Yayın Şekli: 3 aylık Türkçe/İngilizce

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Meltem REFİKER EGE

Yönetim Yeri:

Yüksek İhtisas Üniversitesi Balgat Yerleşkesi

Oğuzlar Mahallesi 1375 Sokak, No: 8

06520 Balgat, Ankara

Tel: +90 312 3291010

Faks: +90 312 3291015

The "Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University" is a scientific publication of Yuksek Ihtisas University

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Yüksek İhtisas Üniversitesi'nin bilimsel içerikli yayın organıdır.

Type of Publication / Yayın Türü

Periodical / Yerel Süreli

Funding / Finansman

Yüksek İhtisas University / Yüksek İhtisas Üniversitesi

© Material published in the Journal is covered by copyright Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University

© Dergide yayımlanan malzemenin telif hakkı Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne aittir.



Owner on behalf of the Yuksek Ihtisas University / Yüksek İhtisas Üniversitesi adına Sahibi

Mustafa PAÇ, Prof. Dr.

Editor-in-Chief / Editör

Feyza Ayşenur PAÇ, Prof. Dr.

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı;

Liv Hospital Hastanesi, Ankara

E-mail: aysepac@gmail.com

Associate Editor and Publishing Manager / Yardımcı Editör ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Meltem REFİKER EGE, Prof. Dr.

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı;

Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara

E-mail: meltemrefikerege@yiu.edu.tr

Executive Office / Yönetim Yeri ve Adresi

Yüksek İhtisas Üniversitesi Balgat Yerleşkesi

Oğuzlar Mahallesi 1375 Sokak, No: 8, 06520 Balgat, Ankara

Tel: +90 312 329 10 10 • Fax: +90 312 329 10 15

web: <http://www.jhsyiu.com>

E-mail: yiudergi@yiu.edu.tr

Editorial Contact Person / İletişim

Meltem REFİKER EGE, Prof. Dr.

E-mail: meltemrefikerege@yiu.edu.tr

Secretary / Dergi Sekreteri

Duygu TALAKACI

E-mail: duygutalakaci@yiu.edu.tr

Publishing Services / Yayın Hizmetleri



BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad., 30/31, 06420 Kızılay, Ankara

Tel. +90 312 431 30 62 • Fax: +90 312 431 36 02

E-mail: info@bayt.com.tr

www.bayt.com.tr

Print / Baskı

Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar San. Sitesi 1516/1. Sk., No: 27,

Yenimahalle, Ankara

Tel. +90 312 395 21 28

www.mikimatbaasi.com

Baskı Tarihi: 30 Haziran 2020

The control of conformity with the journal standards and the typesetting of the articles in this journal, the control of the English/Turkish abstracts and references and the preparation of the journal for publishing were performed by BAYT Publishing.

Bu dergideki yazıların dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce/Türkçe özetlerin ve kaynakların denetimi, derginin yayına hazırlanması BAYT tarafından gerçekleştirilmiştir.

From the Editor / Editörden

Değerli bilim insanları, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne hoş geldiniz. Üniversitemiz adına hepinizi saygıyla selamlarım.

Dergimizin oluşum süreci, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Vakfı'nın eseri olan Üniversitemizin öğretim elemanlarının bilimsel birikimlerini ve akademik çalışmalarını Üniversitemizin kendi yayın organında yayımlamalarına olanak sağlamak düşünceleriyle başladı. Amacımız Türkiye'nin ilk sağlık konseptli üniversitesinin ulusal ve uluslararası kalite standartlarına sahip bir dergisinin olmasıdır. Editörler kurulumuzda görev alan değerli bilim insanlarımızın dergimizin gelişmesine ve üst standartlara taşınmasına sağlayacağı emek ve katkılar için teşekkür ederim.

Dergimizin Yüksek İhtisas Üniversitesi'nde lisans ve lisans üstü eğitim alan öğrencilerine de bilimsel yayınların oluşturulması, yazımı ve değerlendirilmesi konusunda da katkı sağlayacağını düşünüyorum.

Dergimiz basılı yayınlanmasının yanı sıra, kolay ulaşılabilir olması için online formatta da sunulacaktır. Dergimize ait web sayfasından makalelere ulaşılması, indirelebilmesi ve arşiv özelliği sayesinde geçmiş sayıların temin edilmesi planlanmıştır.

Dünyanın "COVID-19" pandemisi ile sarsıldığı bu günlerde ilk sayımızı "COVID-19" özel sayısı olarak düzenledik. Alanında deneyimli ve aktif olarak "COVID-19" mücadelesine katılmış uzmanlar tarafından hazırlanan "COVID-19" hastalığının tanısı, tedavisi ve önlenmesi ile ilgili konuları kapsayan derlemeler ile ilk sayımızı oluşturduk. Her makale en az iki hakem tarafından değerlendirilerek yayın sürecine geldi. Bu anlamda dergimizin bu ilk sayısının COVID-19 için önemli bir başvuru kaynağı olacağını umuyorum.

Yüksek İhtisas Üniversitesi çalışanları olarak bizler, dergimizin kısa sürede ulusal ve uluslararası dizinlerde yer alması için gerekli tüm çaba ve çalışmalar içinde olmayı hedefledik.

Dergimizin oluşumunda ve gelişiminde katkı sağlayan tüm paydaşlarımıza şükranlarımızı sunarım.

Prof. Dr. Feyza Ayşenur PAÇ
Baş Editör

Contents / İçindekiler

- ii From the Editor / Editörden
- iv Instructions for Authors / Yazarlara Bilgiler
- viii Editorial Boards / Editörler Kurulu

REVIEW / DERLEME

- 1 COVID-19 Enfeksiyonunda Epidemiyoloji ve Korunma
Epidemiology of COVID-19 and Protection
Nurhayat SAYDAM
- 8 SARS-COV2: Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü
SARS-COV2: Genom Structure and Life Cycle
Ülker ABDULMECİT
- 12 COVID-19 Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı
Microbiological Diagnosis in COVID-19 Infection
Bengül DURMAZ
- 18 Klinisyen Gözüyle COVID-19 Tedavisi
COVID-19 Treatment: From the perspective of the clinician
Ersin GÜNAY
- 24 COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem: Erişkin ve Pediatrik Kardiyoloji Yaklaşımı
COVID-19 and Cardiovascular System: Approach of Adult and Pediatric Cardiology
Meltem REFİKİKER EGE, F. Ayşenur PAÇ
- 31 COVID-19: Nörolojik Semptom ve Bulgular
COVID-19: Neurologic Sign and Symptoms
Onur Serdar GENÇLER
- 36 Yenidoğanlarda COVID-19
COVID-19 in Neonates
Arzu DURSUN
- 42 SARS-CoV-2 Aşı Çalışmaları
SARS-CoV-2 Vaccine Researches
Semra GÜNGÖR, Emel ÖRÜN
- 48 Hemşirelerin COVID-19 Tanılı Hastaların Bakımında Alması Gereken İzolasyon Önlemleri
Isolation Measures That Nurses Should Take in The Care of COVID-19 Diagnosed Patients
İnci MERCAN ANNAK, Emine ÖNER KARAVELİ
- 53 İmmün Sistemi Destekleyen Bazı Mikronutrientler: COVID-19'a Yönelik Bir Derleme
Micronutrients Supporting Immune System: Review for COVID-19
Emel ÖKTEM GÜNGÖR, Nihan YALDIZ, Sevan ÇETİN ÖZBEK
- 57 COVID-19 Pandemi Sürecinin Tüketicilerin Gıda Ürünlerini Satın Alma Davranışları Üzerindeki Etkisi: Bir Literatür Taraması
Effect of COVID-19 Pandemia Period on Consumers' Buying Behavior of Food Products: A Literature Review
Alişan BALTACI, Hakan AKAYDIN

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere üç ayda bir yayımlanan hakemli bir dergidir. Dergide sağlık bilimleri alanında orijinal makaleler, literatür gözden geçirmeleri, olgu sunumları, derleme, teknik bildiriler ve uzman görüşleri İngilizce ve Türkçe dillerinde yayımlanır. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi hakemli bir dergidir ve en yüksek etik ve editoryal standartlara uyar.

Derginin editoryal 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) kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) editoryal ve yayın süreçleri, Akademik Yayıncılıkta Şeffaflık ve En İyi Uygulama (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nin (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) Editörleri WAME Yöneticiler Birliğinin onaylamış olduğu editörler politikasını desteklemektedir. Dergi, Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi'nin yayımlamış olduğu Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler İçin Gerekli Standartlar ile tam bir uyum göstermektedir (Güncelleme Aralık 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).

Makale Gönderme

Tüm yazarlar makalelerini www.jhsyiu.com sitesindeki makale gönderme linki aracılığı ile gönderilmelidir. Makalelerin hakemler tarafından hızlı değerlendirilebilmesi ve basımlarındaki gecikmelerin önlenmesi için elektronik ortamda gönderilmesi gerekmektedir. Makaleler Word dokümanı (.doc) veya zengin metin biçimi (.rtf) olarak gönderilmelidir. Her makalenin başında yazı başlığı, özet ve "medline" kurallarına göre düzenlenmiş anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Makale için iletişim kuracak tüm yazarların gerekli iletişim bilgileri olmalıdır. Tüm şekil, tablo ve gerekli görülen ek dokümanlar da aynı adrese gönderilmelidir. Yazarlar aynı sistem üzerinden Telif Hakkı Devri ve Finansal Durum'u belirten ve yazının orijinalliğinin beyan edildiği, sorumlu yazarın imzaladığı formu da gönderilere eklemelidir.

Editoryal Politika

Tüm makaleler bilimsel katkıları, orijinallikleri ve içerikleri açısından bilimsel komite tarafından değerlendirilir. Yazarlar verilerin doğruluğundan sorumludurlar. Dergi gerekli gördüğü yerlerde dil ve yazım ile ilgili uygun düzeltmeleri yapma hakkını saklı tutar. Makaleler gerekli görüldüğünde revizyon yapılmak üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir. Dergide basılan yazılar derginin malı haline gelir ve yazıların telif hakkı Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) adına alınır. Daha önce herhangi bir dilde basılmış olan yazılar dergide basılmak üzere değerlendirilmez. Yazarlar Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık

Bilimleri Dergisi'ne (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) gönderdikleri bir yazıyı başka bir dergiye gönderemezler.

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>) 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.

Makalelerin Hazırlanması

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'ne (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University), gönderilen makaleler ICMJE'nin biyomedikal dergiler için belirlemiş olduğu standartlara göre hazırlanmış olmalıdır. Makalenin gönderilmesi sırasında yazarlar deney/araştırma tipini belirtmelidirler ve istatistik uygulamaların "Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations" (Bailar JC III, Mosteller F, Ann Intern Med 1988; 108:266-73) kılavuzuna uygun olması gerekmektedir.

Makale ile birlikte gönderilen üst yazıda makale içindeki bilgilerin herhangi bir kısmının daha önce elektronik ortam dâhil yayımlanıp yayımlanmadığı veya değerlendirilmek üzere gönderilip gönderilmediği bildirilmelidir. Çalışma için etik kurul kararı alınıp alınmadığı veya insan deneyleri ile ilgili 2018 yılında güncellenen Helsinki Bildirgesi'ne uyulup uyulmadığı belirtilmelidir, aksi durumlar açıklanmalıdır. Üst yazıda iletişim kurulacak yazarın adresi, telefonu, faks numarası ve e-posta adresi olmalıdır.

Tüm başvurular benzerlik tespit yazılımı (iThenticate by CrossCheck) tarafından taranır.

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 kriterlerini karşılaması gerekmektedir. ICMJE, yazarların aşağıdaki dört kriteri 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 fikrinsel 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 soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da teşhis edebilmelidir. Ayrıca, yazarlar birbirlerinin katkılarının bütünlüğüne güven duymalıdır.

Makalenin İçeriği

Özet

Tüm Türkçe yazılan makalelerin Türkçe ve İngilizce özeti olmalıdır. İngilizce yazılan makalelerde Türkçe özete gerek yoktur. Orijinal makalelerin özeti *Giriş*, *Materyal ve Metod*, *Bulgular ve Sonuç* bölümlerinden oluşmalıdır ve 250 kelime ile sınırlandırılmıştır.

Anahtar Sözcükler

Özetin bölümünün altında ve en fazla altı adet sözcük veya tamlama olarak verilmelidir. Kısaltmaları anahtar sözcük olarak kullanmayınız.

Giriş

Giriş bölümünde niçin bu çalışmayı yapmaya ihtiyaç duyduğunuzu ve amacınızı sadece önemli makalelere atıfta bulunarak belirtiniz.

Materyal ve Metod

Materyal ve Metod bölümünde planınızı, hastalarınızı, deney hayvanlarınızı, materyal ve kontrollerinizi, kullandığınız çalışma yöntemlerinizi ve uyguladığınız istatistiksel yöntemi açıklayınız. Etik konularla ilgili izinleri yukarıda açıklandığı gibi belirtiniz, ilaçların jenerik isimleri ile birlikte üretici adı ve üretildiği ülkeyi belirtiniz.

Bulgular

Bulgularda istatistiksel metotlarla desteklenmiş bulgularınızı ayrıntılı olarak belirtiniz. Sadece en önemli bulgularınızı vurgulayınız; bu bölümde bulgularınızı diğer araştırmalarla karşılaştırmayınız. Bu tip karşılaştırmalar tartışma bölümüne saklanmalıdır. Şekil ve tablolar metin içinde verilen bulguları desteklemeli tekrar etmemelidir; verinin metin, tablo veya şekil şeklindeki sunumların sadece bir tanesinde gösterilmesi yeterlidir.

Tartışma /Sonuç

Bulgularınızın önemini ve farkını vurgulayın ancak sonuç bölümünde sunulan detayları tekrarlamayın. Görüşlerinizi sadece çalışmanızda bulduğunuz gerçeklerle desteklenecek şekilde sınırlandırın, araştırmadığınız ya da gösteremediğiniz varsayımları tartışmaya eklemeyiniz. Bulgularınızı başka araştırmalarla karşılaştırınız. Bu bölümde bulgular bölümünde belirtilmemiş yeni veri sunulmamalıdır.

Kaynaklar

- Kaynaklar arabik sayılarla, metin içerisindeki aynı sıralamayla referanslar listesinde yer almalıdır.
- Metin içinde kaynak atıfları cümle sonlarında ve parantez içinde verilmelidir.
- Kaynakları "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makaleler için Gerekli Standartlar"a uygun olarak hazırlayınız (updated in December 2019-<http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).
- Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası "et al" şeklinde kısaltılmalıdır (https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html).
- Dergi kısaltmaları "MEDLINE"a uygun olarak yazılmalıdır.

Dergiler için örnek;

Dilaveris P, Batcvarov V, Gialalos J, Michaelides AP, Liakos C, Antoniadis, C et al. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12" lead electrocardiograms. *Pacing and Clin Electrophysiol* 1999;22:1532-1538.

Kitap bölümü için örnek;

Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The Long QT Syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000. p. 597-615.

Tablolar ve Şekiller

Tüm tablo ve şekiller "Windows" altında açılabilir. Online gönderilen resimlerin çözünürlük kalitesi minimum (10x10 cm boyutunda) 300 dpi ve jpg formatında olmalıdır. Her tablo ve şekil ayrı bir sayfada sunulmalıdır. Tüm tablo ve şekiller Arabik numaralar ile belirtilmelidir. Her tablonun başlığı tablonun içeriği ve amacını belirtmelidir. Her şeklin üzerindeki işaret ve sembolleri açıklayan bir alt yazısı olmalıdır.

Düzeltilmeler

Düzeltilme talepleri ve eleştiriler iletişim adresi belirtilen yazara gönderilir. Basımın gecikmemesi için istenen düzeltmeler en kısa zamanda cevaplandırılmalıdır. Revizyonların cevapları ile geri gönderilmesi en geç 30 gün içinde olmalıdır. Editörler kurulu 30 günden sonraya kalan revizyonlarda makaleyi reddetme hakkını saklı tutar. Tüm hakemlerin görüşlerine cevap yazılmalıdır ve yapılan düzeltmelerin sayfa numarası ile satır sırası belirtilmelidir. Yapılan tüm değişikliklerin metin üstünde koyu olarak belirttiği bir kopya ile düzeltmeler yapıldıktan sonraki son halinin temiz bir kopyası birlikte gönderilmelidir. Sunulan kaynakların ve verilerin doğruluğundan yazarlar sorumludur. Hatalı, aldatıcı veya yanlış yönlendirici bilgilerin varlığı fark edildiğinde Baş-Editör makaleyi bilimsel literatürden çekme ve bunu duyurma hakkına sahiptir.

Editöryal İletişim

Meltem REFİK EGE, Prof. Dr.

E-posta: meltemrefikerege@yiu.edu.tr

Yayın Hizmetleri: BAYT

Adres: Ziya Gökalp Cad. 30/31, 06420 Kızılay, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 431 30 62 • Faks: +90 312 431 36 02

E-posta: info@bayt.com.tr • www.bayt.com.tr

Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University (*Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*) is a peer-reviewed journal published four times a year (*March, June, September and December*). The journal publishes original articles, reviews, case reports, technical reports and commentaries in the fields of health science in English and Turkish languages. Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University is a peer-reviewed journal and adheres to the highest ethical and editorial standards.

Editorial and publishing processes of the journal are in accordance with the guidelines of 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), and National Information Standards Organization (NISO). Editorial and publishing processes of the Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University comply with the principles of Transparency and Best Practice in Academic Publishing (doaj.org/bestpractice). The Editorial Board of the Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University endorses the editorial policy statements approved by the WAME Board of Directors. The journal is in compliance with the uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals published by the International Committee of Medical Journal Editors (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).

Submission of Manuscripts

All manuscripts should be sent to manuscript submission link in **www.jhsyiu.com** web site by electronically. Only online submissions are accepted for rapid peer-review and to prevent delay in publication. Manuscripts should be prepared as word document (.doc) or rich text format (.rtf). The title, abstract, and key words (according to medical subject headings) should be provided in English and in Turkish at the beginning of each article. All manuscripts should be sent to electronically. Attach the manuscript, all figures, tables and additional documents. Please also attach the cover letter with "Assignment of Copyright and Financial Disclosure" forms, check-list of below mentioned guidelines according to the type of the manuscript.

Editorial Policies

All manuscripts will be evaluated by the scientific board for their scientific contribution, originality and content. Authors are responsible for the accuracy of the data. The journal retains the right to make appropriate changes on the grammar and language of the manuscript. If necessary the manuscript will be sent to the corresponding author for revision. The manuscript, when published, will become the property of the journal and copyright will be taken out in the name of the Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University. Articles previously published in any language will not be considered for publication in the journal. Authors can not submit the manuscript for publication in another journal.

Articles should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2019 - <http://www.icmje.org/icmjerecommendations>). They should comply with CONSORT guidelines for randomized studies, STROBE guidelines for observational studies, STARD guidelines for diagnostic valuable studies, PRISMA guidelines for systematic review and meta-analyzes, ARRIVE guidelines for animal experimental studies, and TREND guidelines for non-randomized behavior and public health studies.

Preparation of Manuscripts

The articles submitted to the Journal of Health Sciences (Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University) should be prepared according to the standards set by ICMJE for biomedical journals. Authors should indicate the type of experiment/research at the time of the article submission, and statistical practices should be in accordance with the "Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations" (Bailar JC III, Mosteller F, *Ann Intern Med* 1988;108:266-273).

In the cover letter sent with the article, it should be reported whether any part of the information in the article has been previously published, including electronic media, or has been sent for evaluation. It should be stated whether an ethical committee decision has been given for the study, or whether the Helsinki Declaration, which was updated in 2018 regarding human experiments, has been followed, or any other conflict. The cover letter must include the author's address, phone number, fax number and e-mail address.

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 parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

Manuscript Specifications

Abstract

All manuscripts in Turkish should be accompanied by an abstract in English language. An abstract in Turkish is not required for manuscripts written in English. The abstract(s) should present the purpose of the study. Abstract must include of an original article should be structured as "Introduction", "Material and Method", "Result", and "Conclusion". It must be not more than 250 words.

Key Words

Below the abstract provide up to 6 keys words or short phrases. Do not use abbreviations as key words.

Introduction

State concisely the purpose and rationale for the study and cite only the most pertinent references as background.

Material and Methods

Describe the plan, the patients, experimental animals, material and controls, the methods and procedures utilized, and the statistical method(s) employed. Address "Institutional Review Board" issues as stated above. State the generic names of the drugs with the name and country of the manufactures.

Results

Present the detailed findings supported with statistical methods. Emphasize only your Important observations; do not compare your observations with those of others. Such comparisons and comments are reserved for the discussion section. Figures and tables should supplement, not duplicate the text; presentation of data in either one or the other will suffice.

Discussion

State the importance and significance of your findings but do not repeat the details given in the results section. Limit your opinions to those strictly indicated by the facts in your report. Compare your findings with those of others'. No new data are to be presented in this section.

References

- Number references in Arabic numerals alphabetically starting with number "(1)".
- The numbers should be written in parentheses at the end of sentences.
- Use the form of the "Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals" (updated in December 2019-<http://www.icmje.org/icmjerecommendations>).

- List all authors. If authors are more than six, use "et al" (https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html).
- Journal titles should conform to the abbreviations used in "MEDLINE".

For Journals

1. Dilaveris P, Batcvarov V, Gialalos J, Michaelides AP, Liakos C, Antoniadis C, et al. Comparison of different methods for manual P wave duration measurement in 12" lead electrocardiograms. *Pacing and Clin Electrophysiol* 1999;22:1532-1538.

For Book Chapter

Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The Long QT Syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000. p. 597- 615.

Tables and Figures

Tables and figures should work under "Windows". Color figures or grayscale images must be at least 300 dpi. Figures using ".jpg" or ".pdf" should be saved separate from the text. All tables and figures should be prepared on separate pages. They should be numbered in Arabic numerals. Each table must have a title indicating the purpose or content of each table. Each figure must have an accompanying legend defining abbreviations or symbols found in the figure.

Revisions

Revisions will be sent to the corresponding author. Revisions must be returned as quick as possible in order not to delay publication. Deadline for the return of revisions is 30 days. The editorial board retains the right to decline manuscripts from review if authors' response delay beyond 30 days All reviewers' comments should be addressed and revisions made should be started with page and line of the text. Send a highlighted copy indicating the revisions made and a clear copy of the revised manuscript. Authors are responsible for the truth of presented data and references. Editor-In-Chief has the right to withdraw or retract the paper from the scientific literature in case of proven allegations of misconduct.

Editorial Contact Person

Meltem REFİKER EGE, Prof. Dr.

E-mail: meltemrefikerege@yiu.edu.tr

Publishing Services: BAYT

Address: Ziya Gökalp Cad. 30/31, 06420 Kızılay-Ankara, Turkey

Phone: +90 312 431 30 62 • Fax: +90 312 431 36 02

E-mail: info@bayt.com.tr • www.bayt.com.tr

Editorial Board / Yayın Kurulu

Editor / Baş Editör

Prof. Dr. Feyza Ayşenur PAÇ

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Associate Editör and Publishing Manager / Yardımcı Editör ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Prof. Dr. Meltem REFİKİER EGE

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Danışma Kurulu / Advisory Board*

Prof. Dr. Beril AKMAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Ertuğrul AKŞAHİN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Zühal AKTUNA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Serkan ALTINOVA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Üroloji AD, Ankara
Prof. Dr. İrfan Serdar ARDA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi AD, Ankara
Prof. Dr. Murat AKIN, Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara
Prof. Dr. Enver ATALAR, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD
Prof. Dr. Ertan AYDIN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Göğüs Cerrahi AD, Ankara
Prof. Dr. Melih BABAOĞLU, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD
Prof. Dr. Cumhur BİLGİ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya AD, Ankara
Prof. Dr. Erdal Birol BOSTANCI, Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahi Kliniği, Ankara
Prof. Dr. Mukadder Ayşe BİLGİÇ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Levent BİRİNCİOĞLU, Ankara Şehir Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara
Prof. Dr. Ali BOZKURT, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara
Prof. Dr. Suat CANBAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara
Prof. Dr. Ayşe Pınar CEMEROĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Duran Berker CEMİL, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara
Prof. Dr. Serdar CEYLANER, Tıbbi Genetik, İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi
Prof. Dr. Abdullah CİNDAŞ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Ankara
Prof. Dr. Haşim ÇAKIRBAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Ankara
Prof. Dr. Levent ÇELEBİ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Bengül DURMAZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Zehra C. İ. DUVAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara
Prof. Dr. Bahadır EGE, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara
Prof. Dr. Gökhan ERDEM, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Şükran ERTEN, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Hatice Rana ERDEM, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Ankara
Prof. Dr. Siber Tözün GÖKSEL, Kardiyoloji
Prof. Dr. Rabet GÖZİL, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Anatomi AD, Ankara
Prof. Dr. Ersin GÜNAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. H. Canan HASANOĞLU, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Kymet İKBAL, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
Prof. Dr. Erdoğan İLKAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kardiyoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Alper İSKİT, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Başak KANDİ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara

Prof. Dr. Belgüzar KARA, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
Prof. Dr. Mevlüde KARADAĞ, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara
Prof. Dr. Serdar KARAHATAY, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz AD, Ankara
Prof. Dr. Ertuğrul KAYAÇETİN, Ankara Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
Prof. Dr. Hava DÖNMEZ KEKLİKOĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Nöroloji AD, Ankara
Prof. Dr. Emel KOPTAGEL, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Gül KIZILTAN, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara
Prof. Dr. Behice KURTURAN, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana
Prof. Dr. Ahmet MAHLİ, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Hiz. Mes. Yük. Okulu, Ankara
Prof. Dr. Münevver MORAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Ankara
Prof. Dr. Nuray Bayar MULUK, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, Kırıkkale
Prof. Dr. Osman Arıkan NACAR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Ankara
Prof. Dr. Aydın NADİR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Göğüs Cerrahi AD, Ankara
Prof. Dr. İşılay NADİR, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Oral NEVRUZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Fatma NİŞANCI KILINÇ, Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kırıkkale
Prof. Dr. Emel ÖRÜN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara
Prof. Dr. Nejdet ÖZALP, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara
Prof. Dr. İbrahim Yaşar ÖZGÖK, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Üroloji AD, Ankara
Prof. Dr. Etem ÖZKAYA, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Zekai ÖZTÜRK, Hacı Bayram Veli Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, Ankara
Prof. Dr. Mustafa PAÇ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Ankara
Prof. Dr. Feyza Ayşenur PAÇ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Kardiyolojisi BD, Ankara
Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir
Prof. Dr. Meltem REFİKİER EGE, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kardiyoloji AD, Ankara
Prof. Dr. F. Nurhayat SAYDAM, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Enfek. Hast. ve Klinik Mikro. AD, Ankara
Prof. Dr. F. Deniz SAYINER, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Eskişehir
Dr. Gül Sevim SAYDAM, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Biyokimya AD, Ankara
Prof. Dr. Ali H. ŞAHİNOĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Ankara
Prof. Dr. Meral ŞEN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara
Prof. Dr. Mehmet Lütfü TAHMAZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Üroloji AD, Ankara
Prof. Dr. Ferit TANERİ, Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara
Prof. Dr. Meltem TAŞBAKAN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir
Prof. Dr. Ekemel TEZEL, Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi AD, Ankara
Doç. Dr. Yasemin TEZER, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Ankara
Prof. Dr. Muharrem TOLA, Ankara Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara
Prof. Dr. Hale TUFAN, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Nesrin TURAN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Ahmet Tuncay TURGUT, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Radyoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Ömer ULUOĞLU, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Tıbbi Patoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Cengiz YAKINCI, Malatya İnönü Üniversitesi, Çocuk Hastalıkları AD, Malatya
Prof. Dr. Bünyamin YAVUZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Kardiyoloji AD, Ankara
Prof. Dr. Ayşe Esra YILMAZ, Yüksek İhtisas Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara

*Soyadına göre sıralanmıştır (Sorted by last name)

COVID-19 Enfeksiyonunda Epidemiyoloji ve Korunma *Epidemiology of COVID-19 and Protection*

Nurhayat SAYDAM

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı;
Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara

ÖZ

Koronavirüsler hem birçok hayvan türünü hem de insanı enfekte edebilirler. Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-2019)'un etkeni, yeni bir koronavirüs olan şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / SARS-CoV-2)'dir. Aralık 2019 sonunda, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakalarından yapılan incelemeler sonucu tanımlanmıştır. Virüsün tüm dünya ülkelerinde hızla yayılımı sonucunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Mart 2020'de pandemi bildirimini yapmıştır. Ve günümüze kadar yedi milyondan fazla konfirme edilmiş COVID-19 vakası, Antartika hariç tüm ülkelere toplam olarak bildirilmiştir. Bulaşma esas olarak yakın temas ile damlacık yoluyla olmaktadır. Solunum damlacıkları tipik olarak altı fiten (yaklaşık 2 metre) daha uzağa gidemezler. Ancak bazı durumlarda havayolu bulaş önlemleri alınmalıdır. Diğer bir bulaş şekli ise indirekt (sekonder) yoldur. Kontamine bir yüzeye dokunulduktan sonra ellerle göz, burun veya ağıza dokunulmasıyla gerçekleşir. SARS-CoV-2 gayta, kan, göz sekresyonları ve semende de gösterilmiştir, ancak bulaşta rollerinin olup olmadığı henüz netleşmemiştir. Hayvanların majör enfeksiyon kaynağı olduğuna dair kanıt mevcut değildir. Toplumda bulaş riskini azaltmak için eller özenle yıkanmalı, solunum hijyenine dikkat edilmelidir (öksürürken ağzı kapatmak gibi). Sosyal mesafenin korunması, mümkün olduğunca kalabalıklardan ve hasta bireylerden uzak durulması kişiyi toplumdan bulaştan koruyacaktır. Hastalığın yayılımını engellemek için hem sağlık kuruluşları hem de ev ortamlarında çevresel enfeksiyon kontrol prosedürleri uygulanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemi, bulaş, kontrol

ABSTRACT

Coronaviruses can infect many animal species and also human. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) is caused by a novel coronavirus; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). At the end of December, it was identified as the cause of several pneumonia cases in Wuhan, a city in the Hubei Province of China. The virus has spread throughout World countries so rapidly that, the World Health Organization (WHO) announced a pandemic in March 2020. Since then, more than six million confirmed COVID-19 cases have been reported throughout the World except for Antarctica. Transmission mainly occurs via close contact through respiratory droplets. Droplets typically do not travel more than six feet (about two meters). But airborne precautions must be taken in certain settings. Another way of transmission is indirect (secondary) form; which occurs by touching a contaminated surface and then touching person's eyes, nose, or mouth. SARS-CoV-2 has also been detected in stool, blood, ocular secretions, and semen, but it is not clear whether these sites play a role in transmission. There is no evidence regarding animals as a major source of infection in humans. To reduce the risk of transmission in the community, each person must wash hands nicely and practice respiratory hygiene (eg, cover their cough). Social distancing, avoidance crowds and close contact with patients, if possible, will protect people from community transmission. For reducing the spread of illness, environmental infection control procedures should be implemented in both health care and home settings.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, transmission, control

Cite this article as: Saydam N. COVID-19 Enfeksiyonunda Epidemiyoloji ve Korunma. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:1-7.

Giriş

Koronavirüsler hem insan hem de hayvanlarda patojen olma özelliğine sahiptir. İnsanlarda bulunan ve genellikle kendi kendini sınırlayan soğuk algınlığına yol açan alt tipleri HKU1-CoV, HCoV-229E, HCoV-OC43 ve HCoV-NL63'dür. Ek olarak, 2003'de SARS-CoV ve 2012'de MERS-CoV alt tipleri ortaya çıkmış ve sırasıyla; mortalitesi yüksek olan Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromuna neden olmuşlardır.¹ SARS-CoV'un misk kedilerinden, MERS-CoV'un ise develerden insana bulaştığı saptanmıştır.

İlk olarak 2019 yılı sonunda Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde eş zamanlı olarak 54 viral pnömoni vakası görülmüş, ve yapılan araştırmalar sonucunda Coronaviridae ailesine ait yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır. Hızla yayılan virüs, önce Çin'de bir salgına yol açmış, sonrasında ise tüm dünya ülkelerinde enfeksiyona yol açmıştır. 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiş olup, 12 Haziran itibarıyla 216 ülkeden 7410510 vaka bildirilmiştir.² Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart'ta görülmüştür. O tarihten itibaren Dünya ile eşzamanlı olarak ülkemizde de vaka sayıları artmaktadır.

Virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi betacoronavirus cinsine ait olup, ancak SARS-CoV'dan daha farklı bir kökenden-Serbecovirus alt cinsinden gelmektedir. RNA sekansları iki yarası koronavirusu ile çok yakın benzerlik göstermektedir. O nedenle SARS-CoV-2'nin yarasalardan kaynaklandığı düşünülmektedir.³ Virüs taksonomide şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu koronavirus 2 / severe acute respiratory syndrome koronavirus 2 (SARS-CoV-2) ismiyle yer almış; neden olduğu hastalık ise koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir. Virüsün 103 suşunun filogenetik olarak analizi sonucunda L ve S tipi olarak adlandırılan iki farklı SARS-CoV-2 tipi saptanmıştır.⁴ Baskın olan L tipi (tüm suşların yüzde yetmişi) olup, bu farklılığın kliniğe yansması henüz net değildir.

Epidemiyoloji

Yüzyıllardır enfeksiyon hastalıkları insanlık için büyük tehditler oluşturmakta, hatta bazen medeniyetleri yok etmektedir. Pandemi şeklindeki salgınlar milyonlarca ölüme yol açmaktadır. Bunun en öldürücü olanı, 1918'de dünyanın üçte birini enfekte ederek 50 milyon kişinin ölümüne neden olan H1N1 influenza pandemisi. Aynı virüsün H2N2 formu 1957-1958'de 1.1 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. Pandemik salgınlar aralıklı olarak devam etmektedir.

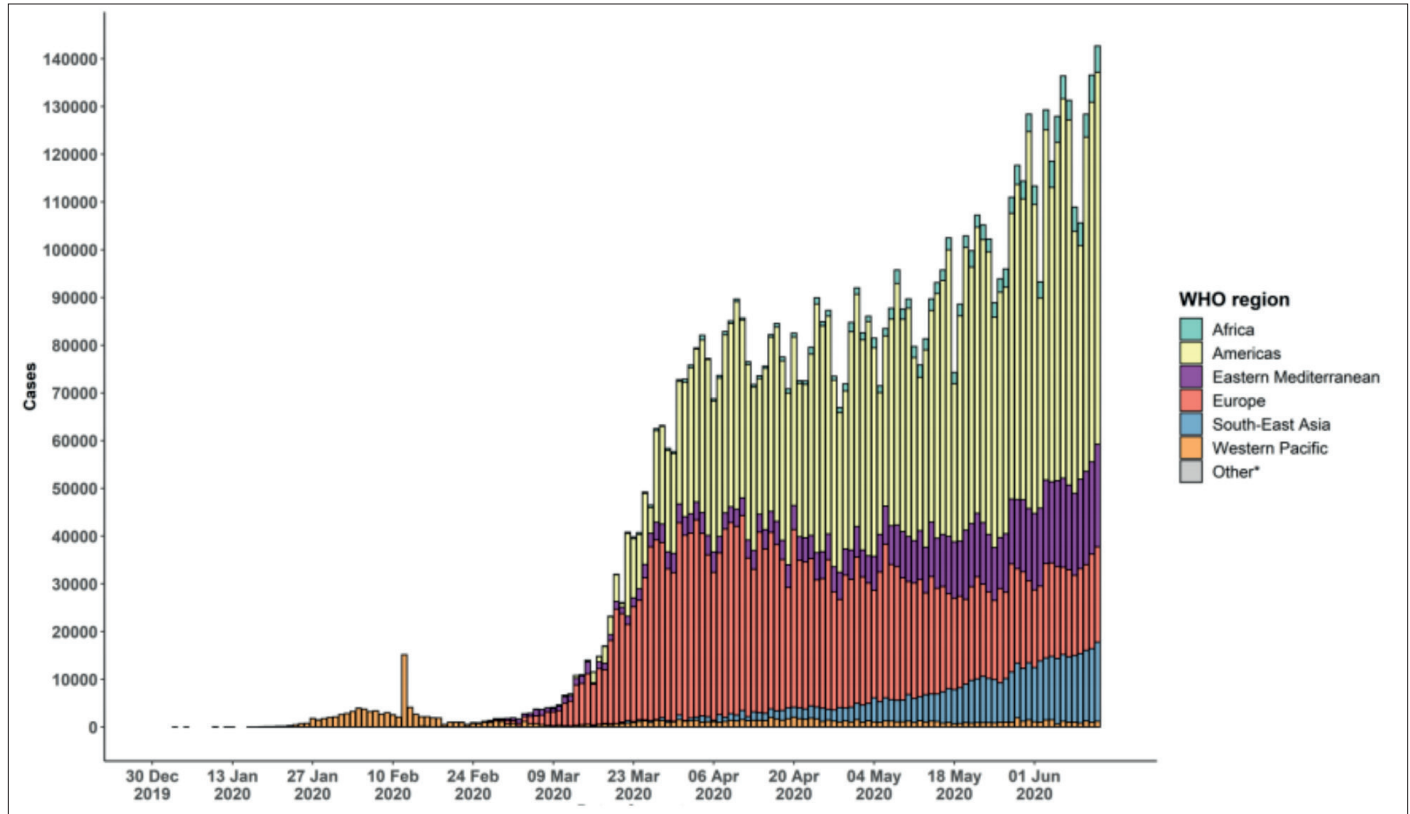
Yirmibirinci yüzyıl, Çin'de 2002-2003'te SARS-Cov salgını ile başladı. 37 ülkede 8098 insana bulaşarak 778 ölüme neden oldu. Deng virüsü her yıl yaklaşık olarak 400 milyon insanı enfekte etmekte ve 22 bin ölüme yol açmaktadır. Koronavirus ailesinden

olan MERS-CoV 2012 yılında yaklaşık 2500 kişiye bulaşmış ve 858 kişi yaşamını yitirmiştir.⁵

Son olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde aniden eşzamanlı olarak 54 kişide, 2003 yılındaki SARS epidemisini çağrıştıran şekilde, pnömoni-benzeri semptomlar ve akciğer fibrozisi ile seyreden bir hastalık fark edildi.⁶ Ocak 2020'nin başlarında hastaların bronkoalveolar lavaj örneklerinden yeni bir virüs izole edildi ve bunun bir koronavirus olduğu anlaşıldı. 7 Ocak 2020'de etken insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olarak tanımlandı, daha sonra virüsün SARS CoV'a benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirildi. Çok bulaşıcı olan virüs önce Wuhan'a, sonra Çin Yeni Yılında tüm Çin'e yayıldı⁷ 31 Ocak sonuna kadar COVID-19'un 19 ülkeye yayılması nedeniyle DSÖ tarafından "Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu" ilan edildi. Virüs sonraki 2-3 ay içinde 100'den fazla ülkeye yayılarak 300 binden fazla kişiyi enfekte etti. DSÖ'nün durum raporuna göre birkaç pozitif vaka ile başlayan koronavirus, aşırı bulaşıcı yapısı nedeniyle 10 günlük zaman içinde 10 kattan fazla bulaşa yol açtı.

Tablo 1. Toplam COVID-19 vakası (son 24 saatteki yeni vakalar) (12 Haziran itibarıyla)

Coğrafi Bölge	7 553 182 vaka (142 672)	423 349 ölüm (5 055)
Afrika	161 254 vaka (5 492)	3 867 ölüm (167)
Amerika	3 638 525 cases (77 934)	196 440 deaths (3 496)
Doğu Akdeniz	737 641 cases (21 490)	16 260 deaths (313)
Avrupa	2 378 958 cases (20 005)	187 468 deaths (579)
Güney-doğu Asya	439 348 cases (16 523)	12 126 deaths (481)
Batı Pasifik	196 715 cases (1 228)	7 175 deaths (19)



Şekil 1. 30 Aralık 2019-13 Haziran 2020 tarihleri arasında konfirme edilmiş COVID-19 vakaları (DSÖ)

Virüsün hızlı yayılıma nedeniyle 11 Mart 2020’de tüm dünyada konfirme edilmiş vaka sayısı 118.319, ölüm sayısı ise 4292’ye ulaştı. Aynı gün DSÖ pandemi (küresel salgın) ilan etti. Haziran 2020 itibariyle Antarktika dışında 216 ülkede COVID-19 vakaları görülmektedir. 12 Haziran itibariyle toplam konfirme olan vaka sayısı 7.5 milyona ulaşmış olup, ölüm sayısı 420 bini geçmiştir.^{3,8} (Tablo 1) (Şekil 1) TC Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 14 Haziran 2020 tarihi itibariyle toplam vaka sayısı 178.239’a ulaşmış, 4807 ölüm gerçekleşmiştir.

Hastalığın yayılmasında işyerleri, hastaneler, bakımevleri, yolcu gemileri, hava taşıtları, kalabalık toplantılar (dini, düğün vs), okullar, hapishaneler, evsiz barınakları, korolar adeta katalizör görevi görmektedir.

Yapılan çalışmalarda evde enfeksiyon bulaş oranı %11 ila %19 arasında bulunmuştur.^{9,10} Ev içi temas ve COVID-19’lu bir vaka ile beraber seyahat etmek, diğer yakın temas şekillerine oranla bulaş riskini 6-7 kat arttırmaktadır. Bu oran çocuklar için de aynıdır. Sadece ev içi temaslarda bazen bulaş oranı %75’e ulaşmaktadır.¹¹

İş yerlerinde enfekte bir bireyin neden olduğu ciddi lokal salgınlar görülebilmektedir. Almanya’da içlerinde indeks vakanın da olduğu 14 hekim ve bilim adamının katıldığı bir toplantı, ardından yenen akşam yemeği sonrasında (el sıkışma ve kısa kucaklaşma var) 13 kişi enfekte olmuş, bu kişiler hastane ya da evde izole edildikten sonra 14 kişiye daha bulaştırmıştır.¹²

Hastane ve diğer sağlık kuruluşlarının (muayenehaneler dahil) özellikle salgının ilk zamanlarında ve hastalık şüphesi az iken, bulaş ve lokal salgınlarda çok önemli rol oynadığına şüphe yoktur. Çin’de salgının ilk 6 haftası içinde 1716 sağlık çalışanında nükleik asit testi ile virüsün varlığı konfirme edilmiş, ve en az 5 kişi ölmüştür (%0.3).¹³ Nozokomiyal bulaş ispat edilmiş olsa da, uygun korunma önlemleri alınarak bulaşın önlenilebileceği bilinmektedir. Virüs ile bulaşın hastanenin herhangi bir alanında-hasta kabul, enfeksiyon hastalıkları servisi, dahili ve cerrahi servisler, yoğun bakım üniteleri mümkün olabileceği unutulmamalıdır.

Bakımevleri ve huzurevleri bulaş açısından yüksek riskli alanlardır. Washington’da bir bakım evinde ilk tespit edilen vakanın ardında üç haftadan kısa süre içinde 101 yatan, 50 sağlık personeli ve 16 ziyaretçiye bulaş olmuştur.¹⁴ Huzurevlerinde kalan kişilerin yaşlı olması ve hipertansiyon, kardiyak, renal hastalık, diyabetes mellitus, obezite ve akciğer hastalıkları gibi altta yatan hastalıkların varlığı hesaba katıldığında COVID-19 hastalığında mortalite riski çok daha fazla olacaktır.

Seyahat gemileri dar bir alanda çok sayıda yolcu taşıdığı için bulaş açısından çok risklidir. 3 Şubat 2020’de Diamond Princess yolcu gemisinde 10 adet COVID-19 vakası tespit edilmiş, 24 saat içinde tüm hastalar izole edilip gemiden gönderilmiş, kalan yolcular karantinaya alınmıştır. Zamanla

3700 yolcu ve mürettebatdan 700 tanesi (yaklaşık %20) pozitif olarak saptanmıştır.¹⁵ Güvenilir ve etkili bir aşı bulunana dek transatlantik ve benzeri büyük yolcu gemileri ile seyahatin ertelenmesi akılcıl görünmektedir.

Büyük kalabalıklar halindeki birçok toplaşmalar, bu salgında patlamalara yol açtı. 24 Nisan 2020’de Güney Kore’de bir kiliseden kaynaklanan salgında 5121 koronavirüs vakası saptanmıştı. Ülkedeki tüm vakaların %48.7’sini oluşturmaktaydı. İtalya Milano’da 19 Şubat 2020’de oynanan bir futbol maçı tam bir biyolojik bomba rolü oynadı. Maç İtalya’da ilk konfirme edilen COVID-19 vakasından iki gün önce oynandı. Seyirci olarak Bergamo takımından 40 bin, Valencia takımından 2500 kişinin katıldığı maçtan birkaç hafta sonra Valencia takımı üyelerinin yüzde 35’inde test pozitifleşti. Mart ortalarına gelindiğinde Bergamolulardan 7000 kişi enfekte olurken 1000 kişi öldü. Valencia seyircisinden 2600 vaka saptandı.

Çok sayıda okul çağı çocuğunda SARS-CoV-2 virüsü tespit edilmesine rağmen toplumda bulaştaki rolleri tam olarak anlaşılamamıştır. Çocuklarda hastalık genellikle erişkinlerden daha hafif seyretmekte, daha az yoğun bakım ihtiyacı ve daha düşük mortalite oranı saptanmaktadır. Ocak sonlarında Fransız Alplerinde görülen küçük çaplı bir salgında Çin’den dönen bir kişi on bir kişiye bulaştırmış, içlerinden dokuz yaşında olup okula giden bir çocuk okulda altmıştan fazla yüksek riskli yakın temasta bulunmasına rağmen hiçbirisinde koronavirüs saptanmamıştır.¹⁶ Araştırmacılar, çocuklar daha düşük ihtimalle enfekte olduğu ve semptomlar daha hafif geçtiği için virüsün yayılımındaki rollerinin de daha az önemli olduğu sonucuna varmıştır.

Bulaş Yolları

Virüsün nasıl bulaştığına dair literatüre her gün bir bilgi daha eklenmekte, kimi görüşlerden vazgeçilmektedir. Bazı konular hala tartışmalıdır. İlk bulaşın saptandığı Çin’in Wuhan şehrinde yapılan çalışmalar, virüsün başlangıçta canlı hayvan pazarında çalışan ya da pazarı ziyaret eden kişilerde görüldüğünü göstermiştir.⁸ Süregelen zaman içinde asıl bulaş yolu insandan insana olmuştur.

İnsandan insana bulaş yakın temas sırasında solunum yollarından saçılan damlacıklar aracılığıyla olmaktadır. Enfekte kişinin öksürmesi, hapsirması, ya da konuşması sırasında duyarlı kişinin müköz membranlarıyla direkt temas sonucunda bulaş gerçekleşmektedir. Bulaş genellikle bir metreden daha yakın bir alanda temasla olmaktadır.¹⁷ Asemptomatik bireyler de muhtemelen SARS-CoV-2’nin bulaşında rol oynamaktadır.¹⁸ Semptomlar oluşmadan önceki 2-3 gün boyunca viral yük yüksek olabilmektedir. Sekonder enfeksiyonların yüzde ellisine presemptomatik hastalar neden olmaktadır.¹⁹

Hafif ya da ağır seyretmesine bağlı olmaksızın tüm hastalarda üst solunum yollarından yüksek oranda virüs dökülmesi

olmaktadır.²⁰ Semptomların görüldüğü ilk haftada farinksten virüs dökülmesi $>7 \times 10^8$ 'e kadar artabilir. Enfeksiyöz olan virüs hem boğaz hem de akciğerden izole edilebilir. Bu özellik, sadece alt solunum yollarında replike olan SARS-CoV'dan ayıran bir özelliktir.²¹ Viral RNA dökülme süresi farklı çalışmalarda çok değişik sonuçlanmaktadır. O nedenle bir kişinin ne kadar süre enfeksiyöz kalacağı kesin değildir. Ancak yapılan çalışmalar semptomlar düzeldikten sonra viral RNA atılım süresinin uzamasının, enfeksiyöz olmakla net olarak ilişkisini gösterememiştir.

Enfekte kişinin solunum yollarından saçılan damlacıklar yüzeylerde belli bir süre canlılığını korumaktadır. Bu süre bakır yüzeylerde dört saat, kartonda 24 saat, plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde iki ila üç gündür.²² Sağlam bireylerin kontamine yüzeylere dokunduktan sonra ellerini ağız, burun veya gözlerine temas ettirmesi sonucunda bulaş gerçekleşmektedir.

SARS-CoV-2'nin primer bulaş yolunun 5-10 mikron çapından daha büyük olan ve yerçekiminden etkilenen damlacık partikülleri (solunum damlacıkları) ile olduğu düşünülmektedir. Ancak virüs 5 mikrondan küçük çaplı olan damlacık çekirdeği ya da aerosol şeklinde de bulaşmaktadır. SARS-CoV-2 havada aerosol formunda üç saate kadar ve hastaların tuvaletlerinde saptanmıştır.^{17,22} Yüksek duyarlı lazer ışığı saçılımı ile yapılan deneyler, yüksek sesle konuşmanın ağızdan saniyede binlerce damlacık saçtığını ve havada dakikalarca asılı kalabildiğini göstermiştir.²³ Ancak bu bulguların klinik olarak önemi hala net değildir. Uzun mesafeli aerosol yolu ile SARS-CoV-2 bulaşı henüz bildirilmemiştir.²⁴ Sadece damlacık ve temas yoluyla bulaş önlemleri olarak hastaya müdahale eden sağlık çalışanlarında sekonder enfeksiyon saptanmamıştır.^{25,26} Yine de disko, pub gibi mekanlar bu nedenle bulaş açısından yüksek riskli olabilir.

Asansör düğmeleri, korkuluklar, halka açık tuvaletlerin muslukları, lamba düğmeleri, kapı ve pencereler, klozet ve lavabolar temas yolu ile bulaş açısından riskli alanlardır.

SARS-CoV-2 gayta, kan, göz sekresyonları ve semende de gösterilmiştir, ancak bu şekilde bulaş net değildir.²⁷⁻³¹ Nadir vakalarda gaytadan canlı virüs üretilmiş olsa da, fekal-oral bulaş klinik olarak gösterilmemiştir.³² DSÖ bir bildirisinde gaytadan enfeksiyon bulaşının belirgin faktör olmadığını ifade etmiştir.³³

Virüs bazı çalışmalarda kandan da izole edilmiştir.^{27,28,34} Ancak kan ürünleri veya perkütan yolla bulaş düşük olasıdır. Bu yolla bulaş daha önce MERS-CoV veya SARS-CoV enfeksiyonlarında da bildirilmemiştir. Virüsün bütünlüğü bozulmuş deri gibi müküz olmayan membranlardan bulaşına dair bir kanıt mevcut değildir.

Anneden bebeğe geçiş önemli bir bulaş yolu olarak gözükmemektedir. Bir vaka bildiriminde, anneye COVID-19 teşhisi konmasından doğuma kadar geçen 23 gün boyunca virüse maruz kalan bir yenidoğanda SARS-CoV-2 IgM antikorlarında artış saptanmıştır.³⁵ Gebeliğin son döneminde COVID-19

pnömonisi geçiren diğer dokuz gebe kadın arasında intrauterin vertikal bulaş gösterilmemiştir.³⁶ Uzmanlar vajinal yolla doğumun intrapartum SARS-CoV-2 bulaşı açısından düşük risk taşıdığını bildirmektedir.³⁷ SARS-CoV-2 virüsü en az 2 vakada anne sütünde gösterilmiştir, ancak mevcut olan rehberlerde bugün için emzirme yasaklanmamıştır.

Sadece cinsel temas ile bulaş olup olmadığı bilinmemektedir.

SARS-CoV-2 bulaşının ilkin hayvandan insana olduğu saptanmışsa da, ilerleyen süreçte hayvan temasının bulaştaki rolüne dair kesin bir kanıt elde edilememiştir. Ancak COVID-19 enfeksiyonu olan bir insanla yakın temas sonrasında köpeklerde asemptomatik, kedilerde ise semptomatik enfeksiyonların geliştiğini bildiren nadir yayınlar mevcuttur.^{38,39} Enfekte olan evcil kedilerin aynı kafesteki başka kedilere virüsü bulaştırabileceği de deneysel olarak gösterilmiştir.⁴⁰ Domuz ve kümes hayvanları virüse duyarlı değildir. Yapılan çalışmalara dayanarak Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), evcil hayvanlardan insanlara virüsün bulaştığına dair bildirim yapılmamış olsa da, şüpheli ya da kesin COVID-19 tanısı almış kişilerin evlerinde izolasyon süresi boyunca ev halkı kadar evcil hayvanlarından da yakın temastan kaçınmasını önermektedir.

Korunma

Dünyamız SARS-CoV-2'nin neden olduğu bir pandemi sürecinden geçmektedir. O nedenle tüm dünyada ciddi bir salgın yönetimi gereklidir. Ülkemizde de salgın yönetimi T.C. Sağlık Bakanlığı'nın koordinasyonunda sektörler arası işbirliği ile yönetilmektedir.⁴¹ Ulusal ve il/ilçe düzeyinde salgın yönetiminde kanıta dayalı karar verebilmek için süreyans sistemi etkili bir şekilde yapılmaktadır.

Salgına karşı alınması gereken önlemler; kişisel, sosyal ve kurumsal bazda tek tek belirlenmeli ve sıkı bir şekilde uyulmalıdır. Sağlık kuruluşlarında alınması gereken önlemler ayrıca önem arz etmektedir.

Kişisel Korunma Önlemleri: Virüsün bulaş yollarına uygun olarak, bireyler kalabalık yerlerden kaçınmalıdır. Sosyal mesafeye dikkat ederek, diğer insanlarla arasında iki metrelik mesafeyi sürekli olarak korumalıdır. Hasta bireylerle yakın temasta bulunulmamalıdır. Özellikle toplum içinde yüzeylere dokunduktan sonra el yıkamak çok önemlidir. Yüzde altmış ya da yetmiş oranında alkol içeren el antiseptikleri de el yıkamanın iyi bir alternatifidir. Ancak eller gözle görülür şekilde kirlendiği zaman mutlaka yıkanmalıdır. Yüzeylere dokunduktan sonra el hijyeni sağlanmadıysa, göz, ağız ve buruna dokunulmamalıdır. Öksürürken ya da hapsirirken ağız ve burun mendille kapatılmalı ya da bunun için kolun iç yüzü kullanılmalıdır. Sık dokunulan yüzeyler temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Sessizce konuşulmalı, bağırılmamalı ya da şarkı söylememelidir. Evde de hijyene dikkat edilmeli, evden mümkün olduğunca az ve kısa süreli çıkılmalıdır.

Toplum içindeyken maske takılması çok etkili bir koruyucu önlemdir. DSÖ toplumdaki çoğu insan için kumaş maskelerin yeterli olduğunu bildirmiştir. Ancak altmış yaşın yukarısındakiler ve altta yatan hastalığı olanların cerrahi maske takması önerilmektedir. CDC ise toplumda her şartta kumaş maskelerin kullanılmasını, cerrahi maskelerin sağlık çalışanları için ayrılması gerektiğini bildirmektedir. Maske takılırken yüze dokunulmamalı, çıkartırken ise maskenin iplerinden tutulmalıdır. Maske takılması, sosyal mesafe ve el hijyeni ile beraber uygulanmalıdır. Ateş veya öksürük şikayeti olup ev izolasyonu önerilen kişiler evden dışarı çıkmamalı, evin içinde de diğer bireyler ve evcil hayvanlardan uzak durmalıdır. Şüpheli ya da kesin tanı almış bir COVID-19 hastasıyla yakın temasta olan kişiler ve yurtdışından gelenler 14 gün boyunca kendilerini karantinaya almalı ve diğer kişilere bu süre boyunca iki metreden fazla yaklaşmamalıdır. Günde iki kez ateşlerini ölçmeli, ateş, öksürük veya dispne gelişirse bir sağlık kuruluşuna başvurmalıdırlar.

Sosyal Önlemler: Ülkemizde halk sağlığına yönelik olarak toplumsal bazda alınması gereken önlemler TC Sağlık Bakanlığının başkanlığında Bilimsel Danışma Kurulunun önerileri dikkate alınarak hazırlanmakta, ve rehberler şeklinde toplum hizmetine sunulmaktadır. Bu kapsamda “Sağlık Kurumlarında Enfeksiyon Kontrol Önlemleri”, “Toplumda Salgın Yönetimi”, “Kurum ve İşletmelere Yönelik Enfeksiyon Kontrol Önlemleri”, “Salgın Yönetimi ve Çalışma Rehberi” ve “Normalleşme Döneminde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi” hazırlanarak Sağlık Bakanlığı resmi sitesinde yayımlanmıştır.⁴²⁻⁴⁶ Adı geçen rehberler günün değişen şartlarına ve yeni bilimsel verilere dayanarak sürekli olarak güncellenmektedir. Tüm sosyal alanlar için rehberlerde genel olarak önerilenler; zorunlu maske takılması, aşırı kalabalık oluşumunun yasaklanması, gerektiği durumlarda sokağa çıkmanın kısıtlanması, seyahatlerin kısıtlanması ya da yolcu sayısının azaltılması, mümkün olduğunca çok sayıda test yapılması, filyasyon aranması (salgında ilk kaynağın bulunması) ve temaslı izlemi, şüpheli veya konfirme vakaların karantinaya alınması ve izolasyonu, çevre hijyeni ve dezenfeksiyonu, mevsimsel influenza ve bulunduğu zaman COVID-19 aşısının uygulanması şeklindedir.

Kurumsal Önlemler: Hastaneler, işyerleri, okullar, ve hapishaneler gibi birçok kurum için, Sağlık Bakanlığı tarafından rehberler oluşturulmuştur ve sürekli olarak güncellenmektedir.⁴⁴ Kurumlarda ve işyerlerinde mümkün olduğunca evden hizmet verme anlayışına gidilmiş, tüm okullarda 2019-2020 eğitim yılı online olarak tamamlanmıştır.

Sağlık kurumlarında alınması gereken enfeksiyon kontrol önlemleri, aynı başlıklı bir rehber halinde düzenlenmiştir.⁴² Sağlık çalışanları kendilerini ve diğer çalışanları ve hastaları enfekte etmemek için el hijyeni kurallarına uymalı ve kişisel koruyucu ekipmanlarını (KKE) gerektiği şekilde kullanmalıdır.

Esas olan, her hastayı muhtemel COVID-19 enfeksiyonlu kabul ederek temkinli davranmaktır. Hastane içinde cerrahi maske kullanımı yeterli iken, aerosolizasyon oluşturan işlemlerde N95 veya FFP2 gibi koruyuculuğu daha yüksek olan maskeler kullanılmalıdır. Aerosol oluşturan işlemler arasında aspirasyon, bronkoskopi ve bronkopik işlemler, entubasyon, endoskopi, solunum yolu numunesi alınması gibi solunum sekresyonları ile yoğun temas gerektiren işlemler yer almaktadır. Yüzey kirlenmesini azaltmak için N95/FFP2 maskesi üzerinde tıbbi maske ya da temizlenebilir bir yüz koruyucu kullanılabilir. Maske çıkartılmadan hastalar arası geçişlerle 8 saat süre ile kullanılabilir.⁴⁷ Kişiye özel maskenin tekrar kullanımı için el hijyeni sağlandıktan sonra çıkarılan maskeler hava alabilen kağıt torba veya kağıt havluya sarılarak temiz bir ortamda saklanarak 5 kez kullanılabilir. Her kullanımdan sonra torba veya havlu değiştirilmelidir.⁴⁸

Kişisel koruyucu ekipman; sırasıyla önlük, maske, gözlük-yüz koruyucu, eldiven şeklinde giyilmeli, çıkarırken ise eldiven, gözlük, önlük ve maske sırasına uyulmalıdır. Uygun KKE kullanımına ek olarak sık el hijyeni ve solunum hijyeni her zaman uygulanmalıdır. KKE kullanımdan sonra tıbbi atık kutusuna atılmalı, KKE takmadan önce ve de taktıktan sonra el hijyeni uygulanmalıdır.

Hastalar mümkünse tek kişilik, özel banyo ve tuvaleti olan, kapısı kapatılabilen odalarda olmalıdır. Tek kişilik oda yoksa kesin COVID-19 vakaları aynı odada gruplandırma yapılabilir. Kullanılacak tıbbi malzemeler hastaya özel olmalı, oda dışına çıkarılmamalıdır. Hastanın oda dışına çıkarılması gerekiyorsa hasta tıbbi maske takılı halde, temas ve damlacık izolasyon önlemleri alınarak, diğer hastalar ve ziyaretçiler ile teması en aza indirecek şekilde dışarı çıkarılmalıdır. Hastanın taşınması sırasında görev alan sağlık personeli tıbbi maske, önlük, eldiven kullanmalı ve el hijyenine uymalıdır. Hastanın genel durumuna göre aerosol oluşturabilecek bir işlem varsa en az N95/FFP2 maske ve gözlük yanında bulundurulmalıdır.⁴⁹

Sağlık kurumundaki tüm alanlar sık sık havalandırılmalı, sağlık kurumunda çalışanlar ve bekleme alanındaki hastalar arasında mümkünse en az 1 metre mesafe olması sağlanmalı ve çalışanlar maske takmalıdır. Yemekhanede masalar ve sandalyeler arası mesafe en az 1 metrede olacak şekilde (tercihen 2 metre) düzenleme yapılmalıdır. Mümkünse yiyecek ve içecekler tek kullanımlık kaplarda servis edilmelidir. Solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan (ateş, öksürük, nefes darlığı) sağlık personeli iyileşene kadar çalıştırılmamalıdır.

Toplantı ve eğitimlerin uzaktan eğitim, telekonferans gibi yöntemlerle yapılması sağlanmalıdır. Hastanelere kontrollü giriş sağlanmalıdır. Mümkünse refakatçi kabul edilmemeli, refakat gerekiyorsa en fazla bir kişi ile sınırlandırılmalıdır. Tıbbi tanıtım elemanları ve ziyaretçilerle ilgili kısıtlamalara devam edilmelidir. Hastane içinde bulunan herkes (çalışan, öğrenci, hasta, refakatçi gibi) bulunduğu süre boyunca maske takmalıdır.

Hastanede verilen hizmetler acil durumlar hariç randevulu olmalıdır.

Acil ve zorunlu olmayan dental uygulamalar yapılmayarak ileri bir tarihe ertelenmelidir. Yeniden normalleşme sürecinde ise acil durumlar haricinde randevusuz hasta alınmamalıdır. Dental işlem sırasında cilt ve mukozayı korumak için önlük, maske, gözlük, eldiven gibi kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır. İşlem sırasında partikül oluştuğu için N95/FFP2 maskeler kullanılmalıdır. İşlemler öncesinde antimikrobiyal gargara (%1'lik Hidrojen Peroksit) kullanılması oral kavitedeki virusların sayısının azalmasına olanak sağlamaktadır.

Elektif cerrahi ve endoskopik işlemlerin ertelenmesi önerilmektedir. Yeniden normalleşme sürecinde oluşturulan rehberde acil cerrahi işlemler haricinde, sadece randevulu planlanmış cerrahi işlem yapılması önerilmektedir. Asemptomatik kişilerde tarama amaçlı Toraks BT istenmemelidir. Hastalar cerrahi öncesinde COVID-19 semptomları açısından sorgulanmalı, semptomları varsa ya da asemptomatik olanlarda ise il prevalansı $>2\%$ ise, cerrahi işlem en az 48 saat önce PCR testi yapılmalıdır. Negatif test sonucu üzerinden 7 gün geçmeden cerrahi işlem yapılmalıdır. Test sonucu negatif olsa bile aerosol oluşturan işlemlerde N95/FFP2 maske, gözlük/yüz koruyucu kullanılmalıdır. Hastanın testi pozitif ve/veya COVID-19 ile uyumlu semptomları var ise planlı cerrahi ertelenmelidir.

Sonuç

SARS-CoV-2 virüsü ile mücadelenin henüz çok başındayız. Virüsün dünya çapında başarılı olmasının birçok nedeni var gibi görünmektedir. Solunum sistemini kullanarak bir bireyden ötekine öksürme, hapsirme, konuşma ve bağırma sırasında kolaylıkla geçmektedir. Ne soğuk ne de sıcak iklimler enfeksiyon oluşturmaya engel teşkil etmemektedir. Ve diğer iki ölümcül akrabası olan SARS-CoV ve MERS-CoV'un aksine, bir kişide henüz enfeksiyon semptomları oluşmadan diğer kişiye bulaşabilmektedir (asemptomatik enfeksiyon). Salgından en çok etkilenen ülkelerden olan İtalya'da prevalansın henüz 9.8% , İspanya'da 15% , İsveç ve İsviçre'de 3% , Almanya'da 1% civarında olduğunu hesaba katarsak, toplumsal bağışıklık oluşması için gerekli olan $60-70\%$ enfeksiyon oranlarına ulaşmak için henüz aylar-hatta yıllarımız olduğunu hesaplayabiliriz. Mucizevi bir aşı hızla hayatımıza girmediği ya da virüs sürpriz şekilde mutasyona uğrayıp yarasalara tekrar geri dönmediği sürece bu savaşı kazanmamızın yolu enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı sıkıya uymaktan geçmektedir: Sosyal mesafeyi korumak, maske takmak, el hijyeni, mümkün olduğunca evde kalmak.

Kaynaklar

- Hasoksuz M, Kilic S, Sarac F. Coronaviruses and SARS-CoV-2. Turk J Med Sci 2020; 50:549-56.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
- McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. 2020. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>.
- Tang X, Wu C, Li X. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. National Science Review 2020.
- Nag OS (2018) The deadliest epidemics of the 21st century so far. worldatlas.com/articles/thedeadliest-epidemics-of-the-21st-century-till-date.html
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors formortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 395 (10229):1054-1062.
- Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. Infect Dis Poverty 2020; 9:29
- 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>
- Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang T et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 Apr 27. pii:S1473-3099(20)30287-5.
- Jing QL, Liu MJ, Yuan J, Zhang Z-B, Zhang A-R, Dean N et al. Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants. Med Rixiv 15 April 2020.
- Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, Hoch M, Katz K, Marosevic DV et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. Lancet Infect Dis 2020, May 15. PIIS1473-3099(20)30314-5.
- Hijnen D, Marzano AV, Eyerich K, GeurtsvanKessel C, Gimenez-Arnau AM, Joly P et al. SARS-CoV-2 transmission from Presymptomatic Meeting Attendee, Germany. Emerg Infect Dis. 2020 May 11;26.
- Wu Z, McGoogan M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323:1239-1242.
- McMichael TM, Currie DW, Clark S. Epidemiology of COVID-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N Engl J Med 28 March 2020.
- Rocklöv J, Sjödin , Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. Journal of Travel Medicine, Volume 27, Issue 3, April 2020.
- Danis K, Epaulard O, Benet T, Gaymard A, Campoy M, Botelho-Nevers E et al. Cluster of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the French Alps, February 2020. Clin Infect Dis. 2020 Apr 11.
- Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature. 2020 Apr 27.
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. Int J Infect Dis. 2020 Apr; 93:284-286.
- He Z, Zhao C, Dong Q, Zhuang H, Song S, Peng G et al. Int J Infect Dis. 2005 Nov; 9: 323-330.
- Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature.2020 Apr 1.
- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir D. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control COVID-19. N Engl J Med 2020; 382:2158-2160.
- Van Doremalen. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; 382:1564-1567.
- Anfinrud P, Bax CE, Bax A. Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering. N Engl J Med 2020; 382:2061-2063.
- Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020;26.
- Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, Shan Quah JL, Loh WJ, Wong YJ et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. Ann Intern Med. 2020;172:766.
- Wong SCY, Kwong RT, Wu TC, Chan JWM, Chu MY, Lee SY. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. J Hosp Infect. 2020;105:119.
- Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai 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.

28. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020.
29. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordini L, Marsella P 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.
30. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R 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.
31. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020;3(5):e208292.
32. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. Emerg Infect Dis. 2020 May 18;26(8). doi: 10.3201/eid2608.200681. Online ahead of print.
33. 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>
34. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. Clin Infect Dis. 2020 Mar 28;ciaa345. Online ahead of print.
35. Dong L, Tian J, He S et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 2020;323(18):1846-1848.
36. Chen H, Gao J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet. 2020 Mar 395: 809-815.
37. E Ferrazzi L, Frigerio V, Savasi P, Vergani F, Prefumo S, Barresi et al. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Northern Italy: a retrospective analysis. BJOG 2020 Apr 27.
38. World Organization for Animal Health. Questions and Answers on the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19), section on Surveillance and events in animals. <https://www.oie.int/en/scientific-expertise/specific-information-and-recommendations/questions-and-answers-on-2019-novel-coronavirus/>
39. Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, Tam KWS, Law PYT, To EMW et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. Nature. 2020 May 14. doi: 10.1038/s41586-020-2334-5. Online ahead of print.
40. Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, Maemura T, Fan S, Takeda M et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. N Engl J Med. 2020 May 13. doi: 10.1056/NEJMc2013400. Online ahead of print.
41. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_TEMASLI_TAKIBI_EVDE_HASTA_IZLEMI_VE_FILYASYON.pdf
42. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/enfeksiyon-kontrol-onlemleri>
43. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/toplumda-salgin-yonetimi.html>
44. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/diger-kamu-kurumlari>
45. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/salgin-yonetimi-ve-calisma-rehberi.html>
46. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/normallesme-doneminde-saglik-kurumlarinda-calisma-rehberi/COVID19-PANDEMISINDE_NORMALLESME_DONEMINDE_SAGLIK_KURUMLARINDA_CALISMA_REHBERI.pdf
47. CDC. Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hcwcontrols/recommendedguidanceextuse.html>
48. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-N95-FFP2MaskelerinUzunSureKullanimi.pdf>
49. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ENFEKSIYON_KONTROLU_VE_IZOLASYON.pdf

SARS-COV2: Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü

SARS-COV2: Genom Structure and Life Cycle

Ülker ABDULMECİT

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2'nin (SARS-CoV2) neden olduğu viral enfeksiyondur. İlk olarak 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde görülmüş ve tüm dünyaya yayılmıştır. Genomik analiz, SARS-CoV-2'nin filogenetik olarak ciddi akut solunum sendromu benzeri (SARS benzeri) yarası virüsleriyle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır, bu nedenle yarasalar olası birincil rezervuar olabilir. İnsandan insana hızlı bir şekilde bulaştığı doğrulanmıştır. Yedi koronavirüs türünün insan enfeksiyonuna neden olduğu bilinmektedir, bunların 4'ü HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1 ve HCoV OC43 tipik olarak immünokompetan bireylerde soğuk algınlığı semptomlarına neden olmaktadır, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) ise zoonotiktir ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olur ve ölümle de sonuçlanabilir. Koroanavirüslerin genomu 4 yapısal protein kodlayan gen bölgesi içerir: S (spike), E (envelope), M (membrane), N (nükleokapsit). Ayrıca yapısal olmayan proteinler nonstructural proteins (nsps) ve aksesuar proteinleri de kodlar. Koroanavirüs dış yüzeyindeki glikoprotein-spike (s) protein aracılığı ile konakçı hücreye bağlanır ve hücre içine girer. Akciğer epitel hücreleri virüs için primer hedeftir.

Anahtar Sözcükler: Koroanavirüs, COVID-19, Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü-2 (SARS-COV2), Glikoprotein

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2). It was first identified in Wuhan, China in December 2019 and has spread all over the world. Genomic analysis revealed that SARS-CoV-2 is phylogenetically related to severe acute respiratory syndrome-like (SARS-like) bat viruses, therefore bats could be the possible primary reservoir. The intermediate source of origin and transfer to humans is not known, however, the rapid human to human transfer has been confirmed widely. Seven coronavirus species are known to cause human infection, 4 of which, HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1 and HCoV OC43, typically cause cold symptoms in immunocompetent individuals. The others namely SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus), MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) were zoonotic in origin and cause severe respiratory illness and fatalities. The coronaviral genome encodes four major structural proteins: the spike (S) protein, nucleocapsid (N) protein, membrane (M) protein, and the envelope (E) protein, all of which are required to produce a structurally complete viral particle. There are also non-structural proteins (nsps) and accessory proteins. The coronavirus binds to the host cell through the glycoprotein-spike (s) protein on its outer surface and enters the cell. Lung epithelial cells are the primary target for the virus.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-COV2), Glycoprotein

Cite this article as: Abdulmecit Ü. SARS-COV2: Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:8-11.

Giriş

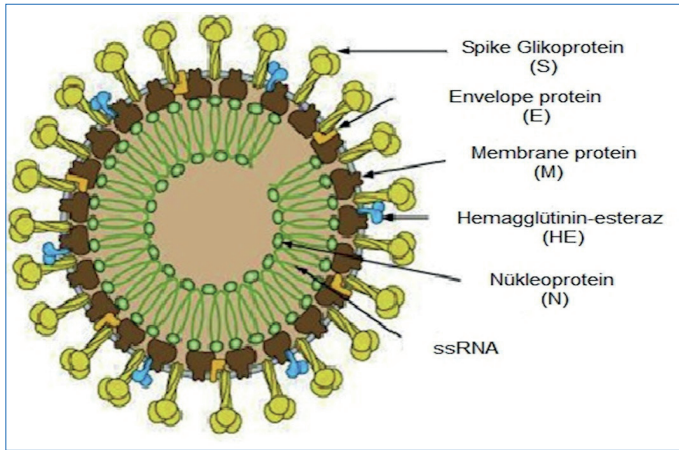
Koroanavirüs hastalığı 19 (COVID-19), SARS ve MERS salgınları sonrası üçüncü koroanavirüs salgını olarak dikkatleri üzerine çekmiştir. COVID-19, Wuhan, Çin'de ortaya çıkan ve dünyaya yayılan şiddetli akut solunum sendromu koroanavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu oldukça bulaşıcı ve patojenik bir viral enfeksiyondur. Hayvandan insana geçişte enfekte bir hayvanın gıda olarak tüketilmesi ana nedendir¹. Enfekte bir bireyle yakın temas sağlıklı bireylere bulaşma neden olur. COVID-19'a karşı kullanılmak üzere klinik olarak onaylanmış bir antiviral ilaç veya aşı mevcut değildir. Bununla birlikte, klinik çalışmalarda COVID-19'a karşı birkaç geniş spektrumlu antiviral ilaç değerlendirilmiştir. Yeni tip koroanavirüsün yol

açtığı pnömoni Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020'de COVID-19 olarak isimlendirilmiştir.² Bu derlemenin amacı mevcut literatür ışığında SARS CoV-2 virüsünün genel özellikleri ve yapısını gözden geçirmektir.

CoV'lerin Genel Özellikleri

Korona, virüsün dış yüzeyinde taç benzeri uzantıları temsil etmesi nedeniyle koroanavirüs olarak adlandırıldı. Coronaviridae ailesi Nidovirales takımı içerisinde yer almakta, Coronavirinae ve Torovirinae alt-ailelerinden oluşmakta olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir^{3,4} (Şekil 1). Coronavirinae

alt-ailesi dört cinse ayrılmaktadır: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus (Şekil 2).

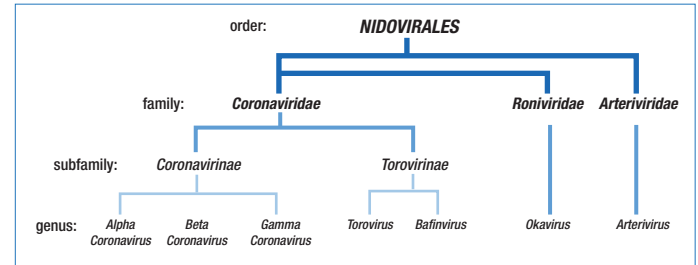


Şekil 1. SARS-CoV-2'nin şematik görünümü¹⁰

İnsanda klasik soğuk algınlığı semptomlarına yol açan HCoV-229E, HCoV-OC43 ve HCoV-NL63 Alphacoronavirus cinsi altında yer alırken; yine bir klasik soğuk algınlığı etkeni olan HKU1-CoV, 2003 yılında tanımlanan ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS)'ndan sorumlu olan SARS-CoV ve 2012 yılında tanımlanan ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)'ndan sorumlu olan MERS-CoV Betacoronavirus cinsinde yer almaktadır.^{5,6}

Koronavirus'lar memeli ve kuşları infekte ederek solunum yolumsal, enterik, nörolojik ve hepatik enfeksiyonlara yol açabilmektedir.⁶ Son yirmi yılda, yeni insan patojeni olan

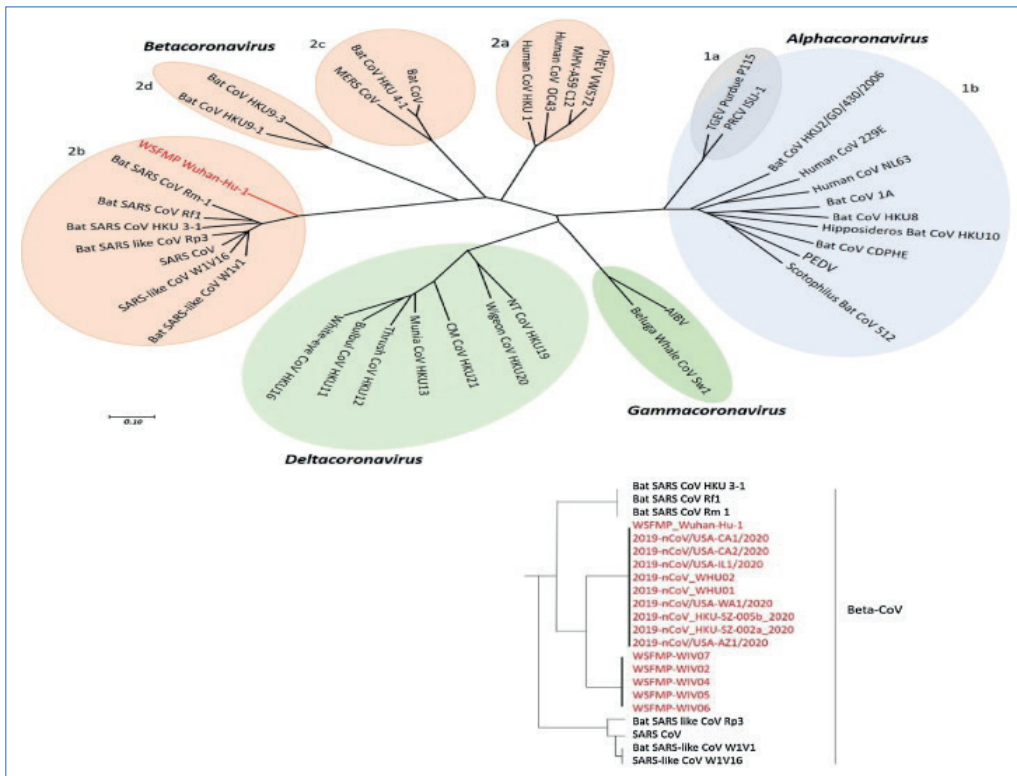
CoV'lerinin neden olduğu ciddi ve bazen ölümcül solunum yolu hastalıklarının salgınları olmuştur. Filogenetik olarak yaygın insan CoV'lerinden farklı olduğu belirlenen bu CoV suşları, yarasalardan kaynaklanmış ve tipik olarak bir ara konak yoluyla insanlara bulaşmıştır.⁷ Evrim ağacına göre SARS-CoV-2, SARS-koronavirüs grubuna yakındır.^{8,9} (şekil 3). Bu yeni suşlar daha güçlü virülansa sahip olup, bazı kişiler için ölümcül enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Ağır olgularda, alveoler hasar sonucu gelişen solunum yetmezliği nedeniyle ölüm meydana gelmektedir.¹¹⁻¹³



Şekil 2. COV'lerin soy ağacı⁴

SARS-CoV-2 ve Genomik Yapısı

COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2 olarak adlandırılan bu yeni tip koronavirüsü, SARS-CoV and MERS-CoV gibi β -koronavirüs grubunun bir üyesi olduğu bildirilmiştir.¹² Koronavirüsler yaklaşık 65-125 nm çapındadır, nükleik asit olarak yaklaşık 30 kbs uzunluğunda tek sarmallı RNA içerirler. Genom 29903 nükleotitten oluşmaktadır ve 11 open reading frame (ORF) bölgesi bulunmaktadır. Genom 4 ana yapısal protein kodlayan gen bölgesi içerir: S (spike), E



Şekil 3. CoV'lerin filogenetik ağacı¹⁰

(envelope), M (membrane), N (nükleokapsit). Ayrıca yapısal olmayan proteinler nonstructural proteins (nsps) ve aksesuar proteinleri (ORF3a, ORF6, ORF7a ve b, ORF8, ORF10) de kodlamaktadır.^{13,14} Yapısal olmayan proteinler genomun replikasyon-transkripsiyonunda ve veziküllerin oluşmasında görev alır, aksesuar proteinler ise konağın doğal savunma mekanizmalarına karşı koyar.

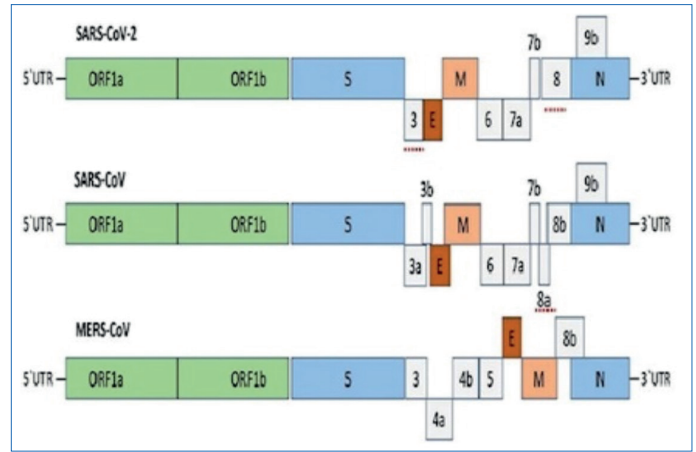
S glikoproteinindeki değişiklikler büyük ölçüde koronavirüslerin konakçı çeşitliliğinden ve doku tropizmindeki çeşitlilikten sorumludur. S glikoprotein, amino (S1) ve karboksil (S2) uçları yakınında farklı fonksiyonel alanlara sahip tip 1 membran glikoproteinidir. S1 alt birimi periferde yer alır ve reseptör bağlama fonksiyonları ile ilişkilidir, S2 alt birimi viral füzyona aracılık eden bir transmembran proteindir. Genel olarak, S glikoproteinini duyarlı hücrelere viral bağlanmayı kolaylaştırır, hücre füzyonuna neden olur ve nötralize edici antikorları indükler.^{15,16} S1 ve S2 içeren 2 fonksiyonel alt birimlerinden, Birkaç antijenik alan içeren iki fonksiyonel alt birimden (S1 ve S2); S1, daha yüksek nötralize edici aktiviteye sahip monoklonal antikorları en etkin şekilde ortaya çıkarmaktadır.^{16,17}

N proteini, nükleokapsidi oluşturan ve öncelikle koronavirüs RNA genomuna bağlanmak için işlev gören tek proteindir. N proteini viral genomla ilgili süreçlerde yer alırken, viral RNA'nın replikasyonunda ve konağın viral enfeksiyona karşı hücresel cevabında rol oynar. Ayrıca, bazı koronavirüslerde, N protein ekspresyonunun virüs benzeri parçacıkların üretimini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.¹⁸

M proteini, hücre içinde oluşmuş viral yapıların bir araya gelerek yeni virüs partikülünün oluşmasında rol oynamaktadır. M proteini, çoğalma bölgesindeki viral ribonükleoprotein (RNP) ve S glikoproteinleri ile etkileşime girerek veya bazı konak membran proteinlerini viral zarf haricinde tutabilen bir transmembran protein (M-M) etkileşimleri ağı oluşturarak virüsün tümleşmesini teşvik etmektedir.^{18,19}

E proteini, başlıca yapısal proteinlerin en küçük ama aynı zamanda en gizemli olanı proteindir. Bu protein replikasyon döngüsü sırasında enfekte olmuş hücrenin içinde bolca eksprese edilirken viriyon zarfına sadece küçük bir kısmı dahil edilmektedir. Zarf proteini Endoplazmik Retikulum ve golgi içinde konumlanabileceği gibi bu iki organel arası bölgede de bulunabilmektedir E proteini virüsün toplanmasında ve salınmasında ve viral patogeneze rol oynar.¹⁸

SARS-CoV-2 genomunun, SARS-CoV ile % 80'in üzerinde özdeş olduğu bildirilmiştir. Orflab geni, p1ab proteini ve 15 nsp'yi kodlayan SARS-CoV-2'deki en büyük genidir. Son çalışmalar SARS-CoV ve SARS-CoV-2'de 8a proteininin bulunmadığı ve SARS-CoV-2'de 8b ve 3c proteinindeki amino asitlerin sayısında değişikliklerin olduğu gibi önemli farklılıkları ortaya koymuştur.^{10,20,21} (Şekil 4).



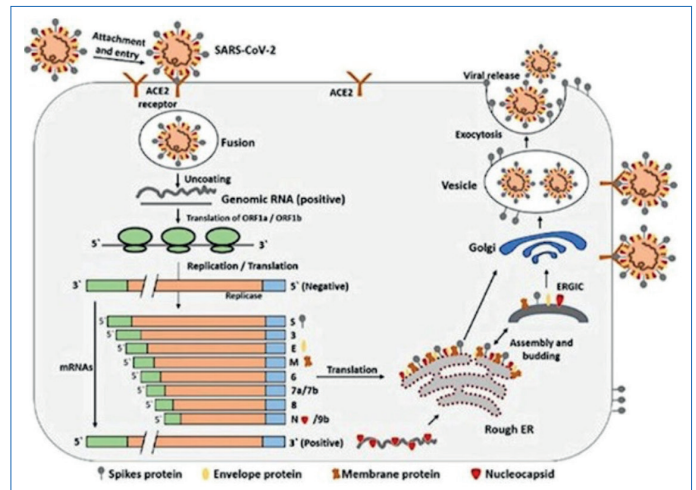
Şekil 4. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV genom yapısı¹⁰

Virüsün Yaşam Siklusu

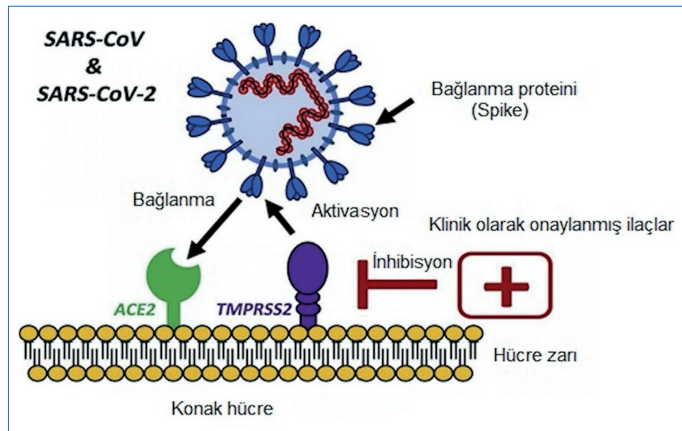
Sars-CoV-2 virüsünün yaşam döngüsü temelde dört adımdan oluşmaktadır (Şekil 5). SARS-CoV-2 dış yüzeydeki spike (S) protein aracılığı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'ye bağlanır ve SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesine ve bulaşmasına izin verir. SARS-CoV-2 hücreye girişini tamamlaması için, TMPRSS2 proteazı kullanır.²² (Şekil 6).

S proteini, reseptöre bağlandıktan sonra yapısını değişmesi virüsün hücreye füzyonunu ve kılıfını çıkarmasını kolaylaştırır ve SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalır. Daha sonra RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonu ve viral proteinazlarla küçük parçalara bölünür. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği içindeki virionlar içinde birleşir ve hücre dışına atılır.¹⁰

SARS-CoV2, yarası SARS-CoV ve bilinmeyen bir β -CoV virüsünün kombinasyonudur, SARS-CoV2'nin S proteini Van der Waals bağlarını korumayı sağlayan, 3 boyutlu reseptör bağlayıcı kısım (Receptör Binding domain RBD) içermektedir.²³



Şekil 5. Sars-CoV-2 bağlanma, hücreye giriş ve replikasyon döngüsü¹⁰



Şekil 6. ACE-2 Reseptörü ile Sars-CoV-2 Etkileşimi ve hücresel proteaz TMPRSS2 kullanımı⁵

SARS-CoV-2'nin RBD bölgesindeki 394 glutamin insan ACE2 reseptörü üzerindeki kritik lizin 31 tarafından tanınır.²⁴ Daha sonra benzer mekanizmaları kullanarak konakçı hücreye girer, SARS-CoV-2 RBD-ACE-2 etkileşimi, SARS-CoV-ACE-2 etkileşiminden 10 kat daha güçlüdür. Bu durumun SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV'dan daha yüksek hızda bulaşma hızına sahip olmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.^{25,26}

Kaynaklar

1. Akpınar EE. Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ve akciğer: Göğüs hastalıkları uzmanlarının bilmesi gerekenler. Eurasian Journal of Pulmonology. 2020;16
2. Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization, 2020.
3. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. J Med Virol. 2020;92:522-528.
4. <https://bilimbogum.wordpress.com/2020/03/08/coronavirusler-koronavirusler>. Erişim Tarihi: 27.05.2020.
5. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2020;1-5
6. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014; 1-2: 3697.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579:270-273.
8. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. International Journal of Infectious Diseases. 2020; 264-266
9. Li B, Si HR, Zhu Y, Yang XL, Anderson DE, Shi ZL, et al. Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-Based Next-Generation Sequencing. mSphere. 2020; 5 (1).
10. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. 2020;24:91-98.
11. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G. et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. J Autoimmun. 2020;109:102434.
12. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. Am J Pathol. 2007;170:1136-47.
13. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. Virol J. 2019;16(1):69.
14. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu S et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host & Microbe, 2020
15. Ho W, Huang Y, Jin D-Y. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. The Lancet. 2020; 395:949-950.
16. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of Therapeutic Targets for SARS-CoV-2 and Discovery of Potential Drugs by Computational Methods. Acta Pharm Sin B. 2020.
17. Hasöksüz M, Kılıç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. Turk J Med Sci. 2020; 50: 549-556
18. Ulasli M, Verheije MH, de Haan CA, Reggiori F. Qualitative and quantitative ultrastructural analysis of the membrane rearrangements induced by coronavirus. Cell Microbiol 2010;12:844-61.
19. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connolly S et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. J Struct Biol. 2011;174:11-22.
20. A. Wu, Y. Peng, B. Huang, X. Ding, X. Wang, P. Niu, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. 2020; 11;27:325-328.
21. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. Journal of Medical Virology 2020; 92 : 418-423.
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger 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; 271-280
23. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. 2020;63:457-460.
24. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol 2020;94:e00127-20
25. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Yi et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506.
26. Akpınar EE. COVID-19'un Patogenezi. Türkiye solunum Araştırmaları Derneği, 2020.

COVID-19 Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı *Microbiological Diagnosis in COVID-19 Infection*

Bengül DURMAZ

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

COVID-19'un tanı ve tedavisinde, mikrobiyoloji laboratuvarı kritik öneme sahiptir. Akut COVID-19 enfeksiyonunu belirlemek için güncel olan tanı testi gerçek zamanlı, reverse-transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (real-time reverse-transcription polymerase chain reaction, rRT-PCR) testidir. Bu testin özgüllüğü yüksek (>%95), duyarlılığı nispeten düşüktür (~%70). Pozitif sonuçları negatif sonuca göre daha fazla güvenilirlerdir. Şüpheli vakalarda negatif sonuç, ikinci bir örnek ile tekrarlanmalıdır. Testin duyarlılığını arttırmak için viral RNA'nın en az iki hedef gen bölgesi kullanılması gereklidir. Sonuçların güvenilirliği için her testte pozitif ve negatif kontroller yanında iç kontrol de kullanmak gerekmektedir. COVID-19 pandemisi yayılmaya devam ettikçe ve vakalar biriktikçe, serolojik testler pandeminin geçmişini anlamak ve geleceğini tahmin etmek için giderek önemli hale gelmektedir. Serolojik analizler, halk sağlığı pratiğinde vakaları bulma, yakın temaslı izleme ve karantina tavsiyesi için faydalıdır. Doğru zamanda yapıldıklarında moleküler testleri destekleyici olabilirler. Ancak serolojik yöntemlerin güçlü ve sınırlayıcı yönlerini iyi bilmek gerekir. SARS-CoV-2 virüsünün farklı antijen bölgelerini hedefleyen serolojik testlere gereksinim vardır. Antijen testleri, monoklonal antikorlar kullanılarak hazırlandıklarında, bugün için duyarlılığına ilişkin problemler giderilebilir ve COVID-19'un hızlı tanısında kullanılabilir. Virüslerin hücre kültürlerinde üretilmesi ise bu yeni koronavirüsün daha ayrıntılı analizi ve aşı çalışmaları için gereklidir.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2, COVID-19, mikrobiyolojik analizler, gerçek zamanlı-revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), serolojik test.

ABSTRACT

Microbiology laboratory has critical importance in the diagnosis and treatment of infectious diseases. The current diagnostic test to determine COVID-19 infection is a real-time reverse-transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) test. The specificity of this test is high (> 95%), the sensitivity is relatively low (~70%). Positive results are more reliable than negative results. In suspicious cases, the negative result should be repeated with a second sample. To increase the sensitivity of the test, it is necessary to use at least two target genes of viral RNA. In order to ensure the reliability of the results, it is necessary to use positive and negative controls as well as internal control in each test. As the COVID-19 pandemic continues to spread and cases accumulate, serological tests are becoming increasingly important to understand the past of the pandemic and predict its future. Serological analyzes can be useful for finding cases in public health practice, monitoring close contacts, and quarantine advice. They can support molecular tests when done at the right time. However, it is necessary to know their strengths and limitations. The serological tests targeting different antigen regions of the SARS-CoV-2 virus are needed. When antigen tests are prepared using monoclonal antibodies, problems related to their sensitivity can be eliminated and they can be used in the rapid diagnosis of COVID-19. The growth of viruses in cell cultures is essential for detail analysis of this new coronavirus and for vaccination studies.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, microbiological analyses, real-time reverse transcriptase polymerase chain (RT-PCR), serological test

Cite this article as: Durmaz B. COVID-19 Enfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:12-17.

Giriş

COVID-19 pandemisi, bulaşıcı hastalıkların kontrolünde laboratuvara dayalı tanının ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. Erken ve doğru tanının COVID-19 enfeksiyonu hastaların uygun tedavisinin yanı sıra enfeksiyonun yayılımını sınırlamak için de önemi vardır. Etkin bir aşı ve tedavi henüz olmadığından, SARS-CoV-2 yayılımını azaltmak, bulaştırıcı kişileri saptamak ve izole etmek için elimizdeki geçerli olan seçenek laboratuvar tanısıdır. COVID-19

tanısında, mikrobiyolojik test standartlarının belirlenmesi ve değerlendirilmesi, laboratuvar testlerinin güvenilirliğini arttıracak ve COVID-19 pandemisinin kontrol altına alınmasında önemli katkılar sağlayacaktır. Bu bakımdan COVID-19 tanısında kullanılan mikrobiyolojik testler, analiz öncesi klinik örneklerin alınması, saklanması ve taşınması yönleriyle, analizler ve analiz sonrası testlerin yorumlanması olarak gözden geçirilmiştir.

Klinik Örneklerin Alınması, Saklanması ve Laboratuvara Gönderilmesi

Uygun solunum yolu örneğinin doğru zamanda, doğru şekilde ve doğru anatomik bölgeden alınması, COVID-19 enfeksiyonunun moleküler tanısında esas rolü oynar. Daha yüksek tanısal verim alınabilmesi, hasta tarafından daha iyi tolere edilebilmesi ve örneği alan için güvenli olması bakımından, üst solunum yolunu temsilen nazofarenjeal (NF) ve orofarenjeal (OF) örnekler birlikte alınmalıdır. Aynı eküvyonla önce orofarenjeal sonra nazofarenjeal sürüntü alınır, eküvyon tek bir sıvı viral transport ortamı (VTM) içine yerleştirilir.¹ Enfeksiyonla daha önce karşılaşma durumu olmayan ancak emin olmak için test yaptırmak isteyen asemptomatik kişiler ve epidemiyolojik taramalar için, NF sürüntü alınamadığı durumda tükürük ve nazal yıkantı da alternatif üst solunum yolu örneği olarak kullanılabilir. Balgam, endotrakeal aspirat ve BAL (Bronkoalveoler Lavaj) örnekleri, üst solunum yolu örneklerinden daha duyarlı sonuçlar verir.¹ Ayrıca geç dönemde ve şiddetli COVID-19 pnömonili hastaların takibinde, yüksek viral yüke sahip balgam veya BAL örneği entübasyon sonrası alınmalıdır ve transport ortamı kullanılmadan doğrudan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir.² Sürüntü örneği için, toksik olmayan dactron veya polyester gibi maddeden imal edilmiş ve alüminyum veya plastik kılıflı eküvyonlar tercih edilmelidir. Diğer tahta, pamuk veya kalsiyum alginatlı eküvyonlar, RT-PCR inhibitörü maddeler içerebileceğinden kullanılması önerilmemektedir.^{2,3,4}

Orofarenks duvarlarından ve tonsiller üzerinden örnek alınırken öğürtü refleksi oluşması örneğin hedef bölgeden alındığını gösterir. Nazofarenjeal örnek alınırken eküvyon burun boşluğuna derinlemesine sokularak hastadan gözyaşı gelene kadar rotasyonla burun mukozasından örnek alınması önerilir.² Örnekler en kısa zamanda ve buzdolabı ısısında

(+4 °C'de) klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Bazı vakalarda tükürük/orofarenjeal /nazofarenjeal örnekler, enfeksiyonun erken döneminde negatif sonuç verebilir. Bu durumda testin tekrarlanması ya da alt solunum yolu örnekleri ile tekrar test edilmesi gerekebilir.² Serum ve idrar örneklerinde hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadan viral RNA, genellikle negatif bulunmaktadır.³ Semptomların başlamasıyla 5-6 gün içinde COVID-19'lu hastalarda üst ve alt solunum yollarında yüksek miktarda viral yük saptanmaktadır (Tablo 1).^{2,4}

Solunum yolu örneklerini alan ve testi çalışanlar kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanmalıdır. Örneklerin lizis tamponuna transferi ve RNA ekstraksiyonu mutlaka Seviye-II biyogüvenlik kabini içinde yapılmalıdır. Viral kültür çalışmaları için biyogüvenlik kabini seviye III kullanılması gerekir.⁴ Ticari lizis tamponları (Biomerieux easyMAG veya QIAGEN EZ1) guanidyum tuzu ve deterjan gibi inaktive edici ajanlar içermekte ve canlı Koronavirüsleri inaktive edebilmektedir.²

Nükleik asit ekstraksiyonu, amplifikasyonu ve saptanmasının bir arada olduğu kapalı sistemler olarak POC (Point of Care) testlerde vardır. Küçük cihazlar kullanılarak, bir saat içinde hızlı sonuç verme kapasitesi ile SARS CoV-2 enfeksiyonlarının takibi ve salgının kontrol altına alınmasına yardımcı olmaktadır. Bu tip testlerin sınırlamaları olmasına rağmen kalitatif sonuç vererek, klinik kararlar almaya olanak sağlamaktadır. Özellikle biyogüvenlik kabini olmayan bölgesel hastane veya kliniklerde SARS CoV-2 saptayabilen hasta başı testler olarak, gereksinimleri karşılaması açısından faydalıdır. Ancak örneğin alınmasında ve klinik örneğin transport solüsyonundan kartuja geçirilmesi sırasında örneği alan kişinin KKE (önlük, maske, eldiven, göz koruyucu) giyinmesi ve bunların kullanılması konusunda eğitilmesi gereklidir.²

Tablo 1. COVID-19 Testleri İçin Örnekler, Taşıma ve Saklama Koşulları^{4,5}

Örnek tipi	Örnek Alma Gecici	Taşıma Koşulları	Saklama koşulları	Öneriler
ÜSY: NF sürüntü, OF sürüntü, NF aspirat	Dactron uçlu eküvyon VTM içinde	4°C de	5 gün içinde 4°C >5 gün -70°C	
ASY: Balgam	Steril kap	4°C de	48 sa. içinde 4°C >48 saat. -70°C	
ASY: Bronşiyal yıkantı	Steril kap	4°C de	48 sa. içinde 4°C >48 saat. -70°C	Patojenler dilüe olabilir.
ASY: Trakeal aspirat, transtrakeal aspirat	Steril kap	4°C de	48 sa. içinde 4°C >48 saat. -70°C	
ASY: Akciğer biyopsisi	S.F. içeren steril kap	4°C de	48 sa. içinde 4°C >48 saat. -70°C	
Serum	Serum tüpü	4°C de	5 gün içinde 4°C >5gün -70°C	Serolojik testler için bir çift serum örneği toplanır. Akut fazda: Semptomlar başladıktan sonraki 7 günde. Konvelesan fazda: akut fazda alınandan 14 gün sonra. Serum ayrılması için BGK-II veya daha yüksek BGK kullanılmalı

ÜSY: Üst solunum Yolu, ASY: Alt solunum Yolu, NF: Nazofarenjeal, OF: Orofarenjeal, VTM: Viral Transport Ortamı, S.F: Serum Fizyolojik, BGK: Biyogüvenlik Kabini

Moleküler Tanı Yöntemleri

Sekans analizleri: Yeni nesil sekanslama yöntemleri kullanılarak çok sayıda SARS-CoV-2 virüsünün tüm genom baz dizisi çıkarılmaktadır. Bu çalışmalarla genomdaki mutasyonları araştırmak, virüsün moleküler epidemiyolojik çalışmalarını yapmak ve şüpheli rRT-PCR sonuçlarını doğrulamak mümkündür.^{2,6} Ancak bu testler, COVID-19 enfeksiyonlarının tanısı için pratik değildir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etiyolojik tanısında rRT-PCR testi, tavsiye edilen ve tercih edilen moleküler testtir. Gerekğinde nükleik asit baz dizi analizi ile doğrulanması tavsiye edilir.^{1-4,5,7}

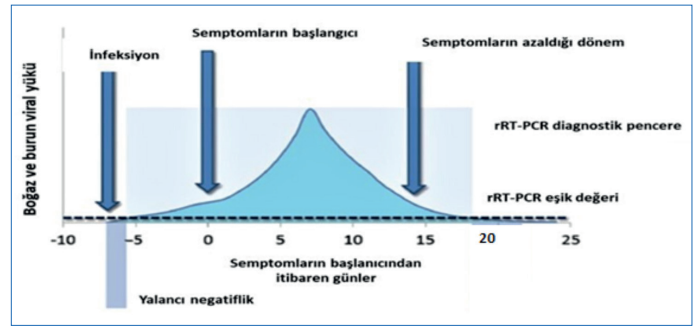
Gerçek zamanlı RT-PCR (rRT-PCR) testleri: rRT-PCR testlerinin avantajı amplifikasyon ve analizin eş zamanlı olarak yapılması ve amplifikasyon ürününün kontaminasyonuna ilişkin yanlış pozitif sonuçları en aza indirmek için kapalı bir sistem kullanılmasıdır. rRT-PCR test yapılması önerilen durumlar şunlardır:^{2,5}

1. COVID-19 semptomları olan şüpheli vakaları doğrulamak,
2. COVID-19 ile ilişkili semptomları olan yatan hastalarda tanı koymak,
3. Doğrulanmış COVID-19 hastalarının karantinadan çıkarılmasına karar vermek,
4. Şüpheli/kesin COVID-19 hastası ile temas etmiş asemptomatik bireyleri taramak,
5. Solunum yolu semptomları olanların ayırt edici tanısını koymak

Pozitif-polariteli, tek sarmallı RNA genomu içeren SARS-CoV-2'nin genomunda rRT-PCR testlerinde kullanılan çok sayıda hedef bölge bulunmaktadır. Bunlar, spike (S) ve zarf (E), transmembran (M) ve nükleokapsid (N) dahil yapısal proteinlerdir. Yapısal proteinleri kodlayan bu genlere ek olarak, türe özgü viral replikasyon için gerekli olan aksesuar genlerde vardır: Bunlar rNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp) ve ORF1a, ORF1b bölgelerini kapsar.^{2,3} rRT-PCR testinde hedef gen bölgesi olarak CDC, viral nükleokapsid proteinin iki gen bölgesini [N1 ve N2] ve RNA ekstraksiyonu için internal kontrol olarak insan RNAase P genini, DSÖ ise ilk tarama için E ve ardından doğrulama testi için de RdRp gen bölgesinin hedef alınmasını önermektedir.⁴ Her ikisinin de analitik duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir. Herhangi birinin kullanılmasının, klinik tanı testlerinde bir avantaj sağladığı gösterilmemiştir. Endemik koronavirüslerle çapraz reaksiyonu ve SARS-CoV-2 genetik kaymalarını engellemek için testlerde en az iki moleküler hedef önerilmektedir.²

Mevcut SARS-CoV-2 rRT-PCR testlerinin tanısal doğruluğu, optimalden daha düşük (<%100) olabilir. SARS-CoV-2 için rRT-PCR testi negatif, bilgisayarlı tomografisi pozitif olan hastalarda testler tekrarlandığında hepsinin kademeli olarak pozitifleştiği bildirilmiştir.⁹ rRT-PCR testinin özgüllüğü >%95 dir ve

duyarlılığından (%70) yüksektir. Bu nedenle pozitif rRT-PCR testi negatiften daha anlamlıdır.^{10,11} Semptomları olan COVID-19 hastasında, bir tek negatif rRT-PCR testi, tanıyı dışlamamalıdır. Viral RNA testlerinin doğruluğu, örneğin alındığı yere (viral yükün miktarına) ve örneğin kalitesine, hastalığın evresine, virüsün çoğalma derecesine veya klirensine göre değişir (Şekil 1). rRT-PCR duyarlılığı, BAL da %93, balgamda %72, burun sürüntüsünde %63, fibrobronkoskop fırça biyopsisinde %46 ve boğaz sürüntüsünde %32 olarak rapor edilmiştir.¹² Yapılan bir çalışmada sekizinci günden önce toplanan solunum yolu örneklerinde RNA pozitifliği %66.7 iken, 8-14. günlerde %54 ve 15-39. günlerde ise %45.5'e düştüğü gösterilmiştir.¹³



Şekil 1: SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında viral yük dağılımı, klinik seyir ve rRT-PCR testlerinin pozitifliği arasındaki ilişki⁹

Gerçek zamanlı rRT-PCR testi ile tanımlanan viral yük, COVID-19 hastalığının şiddetini veya terapötik cevabı izlemede kullanmak için henüz yeterli değildir. Ancak yüksek viral yükü gösteren Ct değerleri (Ct:10-20 gibi), bulaşıcılık göstergesi olarak kullanılabilir.¹³ Tedavi sonucunu izlemede, rektal sürüntüden ardarda iki rRT-PCR testi ile negatif sonuç almak yararlı olabilir. Rektal sürüntü örneğinde rRT-PCR ile pozitif sonuç alındığında, bu örnekten hücre kültüründe virüs üretilmesi hastanın bulaştırıcı olduğuna işaret eder. Ancak aynı örnekten dışkıda rRT-PCR pozitifliği ile canlı virüs izolasyonu arasında ilişkiye dair sonuçlar henüz belirsiz olup daha fazla araştırılması gerekir.¹

rRT-PCR testlerinde yanlış negatif sonuçların sebepleri^{5, 10}

- Klinik örnek kalitesinin uygun olmaması
- Klinik örneğin çok erken ya da çok geç dönemde alınması
- Klinik örneğin uygun olmayan şekilde taşıma ve saklama koşulları
- Pipetleme ve işleme sırasındaki hatalar
- PCR inhibitörlerinin varlığı
- Test yapılmadan önce antiviral verilmesi

Çözüm önerileri:

- Üst solunum yolu örneği ile test sonucu negatifse, alt solunum yolu örneği ile test tekrarlanmalı .
- Hasta örnekleri hem negatif hem de pozitif kontrollerle birlikte test edilmeli ve internal kontroller tüm reaksiyonlarda kullanılmalı ve doğrulanmalı.

- Epidemiyolojik ilişkisi olan ve COVID-19 semptomları olan hastanın test sonucu tekrarlara rağmen negatifse, örnek daha ileri testlere alınmak üzere Referans Laboratuvara gönderilmelidir.

Serolojik Tanı Yöntemleri

Antijen Saptama Testleri: Doğrudan klinik örneklerden solunum virüslerini saptamak için kullanılan POC testleri SARS-CoV-2 için de geliştirilmiştir. Ancak bu testlerin duyarlılığı ve doğru yorumlanması konusundaki solunum yolu virüsleri ile ilgili sorunlar, SARS-CoV-2 için de devam etmektedir. SARS-CoV-2 nükleokapsit proteinine karşı monoklonal antikorlar üretilmiştir. Bu antikorlar gelecekte hızlı antijen saptama testlerine temel oluşturabilir. Antijen testleri, COVID-19 hastalarındaki virüs yükünün düşük olması durumunda veya örnek tipine bağlı olarak hatalı negatif sonuçlar verebilmektedir.^{2,3}

Antikor Saptama Testleri: Klinik örneklerden SARS-CoV-2 ye karşı antikorları (IgG, IgM ve IgA) tanımlayan serolojik testler, moleküler testlere göre daha az komplekstir. Hastalık belirtileri başladıktan sonra doğru zamanda yapılırsa, aktif ve pasif enfeksiyonu gösterebilen, moleküler testleri destekleyici testler olarak kullanılabilir.^{13,14} Surveyansta tek tanı yöntemi olarak rRT-PCR kullanılması, geçirilmiş enfeksiyonları saptayamamaktadır.¹⁵

SARS-CoV-2'nin yapısal proteinlerinden N ve S önemli antijenik bölgeler olarak görünmektedir ve COVID-19 saptanması için geliştirilen serolojik testlerde kullanılmaktadırlar. N proteini, nükleokapsidin yapısal bileşenidir ve virüsün patogeneğinde, çoğalma ve RNA paketlemesinde önemli fonksiyonu vardır. Erken tanıda en önemli antijenlerden biri olabilir. Bu protein COVID-19'un ilk iki haftasında serum ya da idrar örneklerinde pik yapmaktadır. Büyük protein olması sebebiyle ELISA testlerinde kullanıma uygundur. N antijenik bölgesine karşı antikorları saptayan testlerin duyarlılığı, S antijenininkine göre daha yüksektir.^{16,17} İkinci antijenik bölge olan S glikoproteinini ise konak hücrelere girişi sağlar, S1 ve S2 alt birimlerinden oluşur. S1, ACE-2 reseptörüne bağlanma bölgesi (RBP-S) olup, S2 ise membran füzyonunu gerçekleştirir. S1 alt biriminin aminoterminal ucu en fazla değişken immunojenik antijendir. S protein, nötralizan antikorlar ve aşı çalışmaları yanında serolojik çalışmalarda da hedef molekül olarak kullanılmaktadır. Her iki antijenin birden kullanıldığı serolojik testlerde çapraz reaksiyonlar önlenir, IgM ve Ig G saptanma duyarlılığı artar.^{10,15,16}

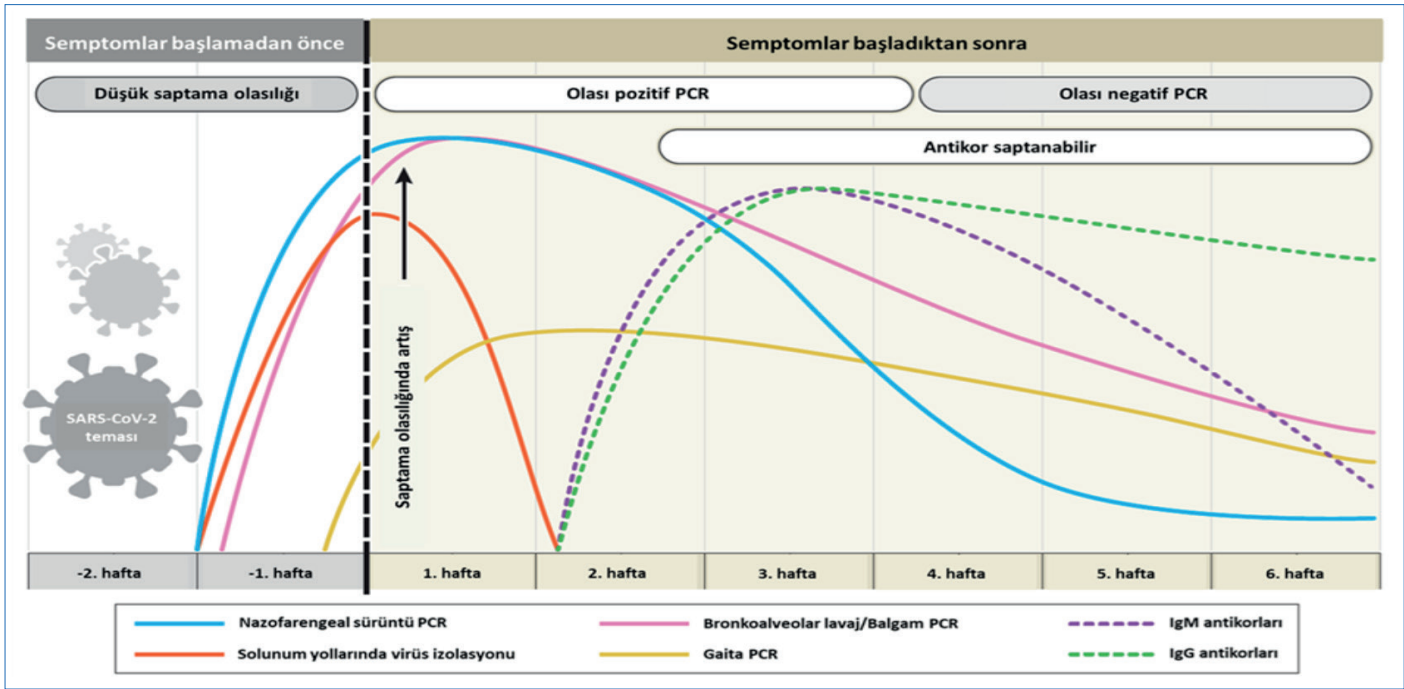
Rekombinant olarak üretilmiş N ve S antijenlerle, COVID-19 tanısı için çeşitli serolojik testlerin (Immun Assay-IA) daha kısa sürede geliştirilmesi sağlanmıştır.¹⁵ Bugün COVID-19 için, ticari olarak hazırlanmış birçok serolojik test mevcuttur. Bu testlerde serum, plazma (EDTA veya sitratlı), tam kan veya tükürük kullanılabilir. Bu testlerin FDA ve Acil Kullanım Onayı (Emergency Use Authorization-EUA) vardır. Bazıları total immunglobulin saptarken pek çoğu iki ayrı test

halinde hem IgM ve hem de IgG saptayabilmektedir. En belirgin IA'lar, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için IgM ve IgG saptayabilen otomatize kemilüminesan IA (CLIA), manuel ELISA ve hızlı sonuç veren Lateral Flow IA (LFIA)'dır. Bunun yanında birkaç damla kan ve basit cihaz kullanımı ile 20 dakikadan daha kısa bir sürede yapılabilen Lateral flow IA esaslı POC serolojik testleri de bulunmaktadır ve uygulamaya girmiştir. POC testlerinin kalitesi değişkenlik göstermekte, duyarlılıkları %73-100, özgüllükleri %99-100 arasında değişmektedir. Kalitatif olup sadece antikor varlığını göstermektedir.^{2,17,18} COVID-19 tanısında kullanılan ELISA temelli IgM ve IgG saptayan testlerin duyarlılığı %77-83, özgüllüğü >%95'dir. İlk pozitif PCR testinden 2 hafta sonra alınan serum örneği ile çalışıldığında serolojik testlerin doğruluğu daha da artmaktadır.¹⁹

COVID-19 Enfeksiyonunda Serolojik Testlerin Kullanılabileceği Alanlar^{13,14,19}

- Enfeksiyonun belirli bir popülasyondaki seroprevalansının belirlenmesi
- COVID-19 bulaşında önemli rol oynayan asemptomatik kişilerin taranması (CDC henüz önermemektedir)
- Bulaşın ne kadar süredir devam ettiğinin saptanması veya popülasyondaki asemptomatik bireylerin oranının belirlenmesi
- Temaslıların izlenmesi
- Hastalığın geç dönemlerinde viral RNA-negatif hastalarda, tanının doğrulanması
- Toplumda özellikle SARS-CoV-2 spesifik IgG antikor titreleri ölçülerek, geçmişte enfeksiyonun subklinik/klinik olduğuna bakılmaksızın, bağışık bireylerin sayısının belirlenmesi, toplam enfekte kişi sayısının tahmini
- Terapötik veya profilaktik nötralizan antikor kaynağı olabilecek bireylerin belirlenmesi
- PCR testlerinin duyarlılığı araştırmalarında, serolojik test sonuçlarından yararlanılması
- Pandeminin gerçek kapsamı, ölüm oranı gibi istatistiklerin hesaplanması
- Hastalık kontrol politikalarını belirlemek, enfeksiyonun yayılmasını ve sosyal mesafeyle ilgili mevcut kısıtlamaların gevşetilmesini, sağlık çalışanları gibi SARS-CoV-2'ye tekrar maruz kalma riski olanların işe dönüş kararının verilmesi.

Serolojik Testlerin Uygulanması ve Sınırlamalar: DSÖ, SARS-CoV-2 serolojisinde akut ve iyileşme fazında alınacak örnekler için, ilk serum örneğinin hastalığın 1. haftasında, ikincisinin 3-4 hafta sonra alınmasını önermektedir. Sadece tek bir serum alınabilecekse, semptomların başlamasından en az 3 hafta sonra alınması önerilmektedir.²⁰



Şekil 2: Hastalık Sürecinde Semptomların Başlangıç Zamanına Göre SARS-Cov-2 Tanı Test Sonuçlarının Değişimi¹⁰

Serolojik testlerin kullanımında bazı sınırlamalar vardır:²¹

- Özellikle enfeksiyonun akut fazında hastalığı saptamada, testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü değişkendir. Erken tanı ve taramada rolü yoktur.
- Diğer Koronavirüslerle çapraz reaksiyona bağlı yanlış pozitif sonuçlar verebileceğinden, sonuçların doğrulanması gereklidir.
- SARS-CoV-2 yeni koronavirüs olduğundan bağışıklık için gerekli olan eşik değerleri belirlemek, zamanla antikor kinetiğini anlamak gerekir.
- Testin yaygın kullanımı için güvenilir ve maliyet etkin olması gerekir.

Semptomlar başladıktan itibaren ilk haftadan sonra hastaların <%40, 15. günden itibaren de %100'ünde antikor cevabı gelişmekte ve takiben 6-9 günde platoya ulaşmaktadır. Hastaların %94'ünde IgM, %80-100'ünde IgG bulunmaktadır. Buna karşın, viral RNA'nın saptanabilirliği yedinci günden önce toplanan örneklerde %67 iken, 15-39. günlerde %45'e indiği rapor edilmektedir (Şekil 2).^{10,13,19,21} RNA ve antikor tanımlama testini birleştirmek enfeksiyonun erken evresinde ilk haftada COVID-19 tanısında duyarlılığı artırır. Antikorların doğal oluşumundaki gecikmenin bir sonucu olarak antikor testi negatif sonuçlar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu elimine etmez. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve daha sonra iyileşen kişilerin gelecekteki SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunmasını sağlayabilecek bağışıklığın, ne kadar sürebileceği tam olarak bilinmemektedir. Yapılan Rhesus makak çalışmasından elde edilen son kanıtlarla, birincil enfeksiyonun iyileşmesinden sonra koruyucu bağışıklık oluştuğu gösterilmiştir. Ancak bunu

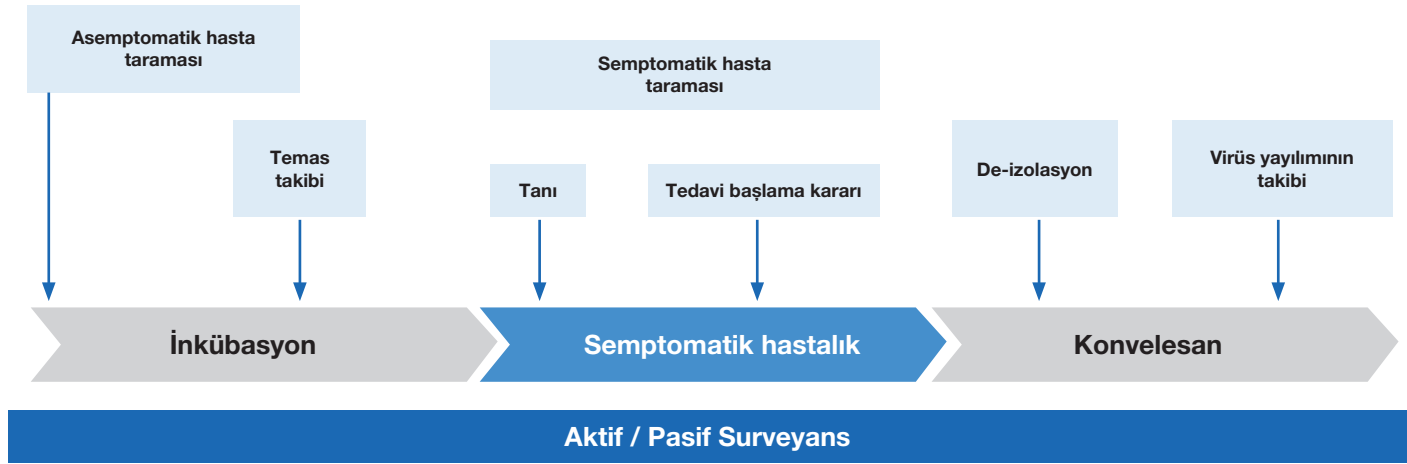
doğrulayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.¹ Ayrıca oluşan antikorlar, nötralizan antikorlar değilse, reenfeksiyon durumunda antikor varlığına rağmen koruyuculuk oluşmadığından hasta virüsü yaymaya devam edebilir.²²

COVID-19 antikorları da dahil olmak üzere, tüm serolojik testlerin doğal olarak değişken, rastgele ve öngörülemez analitik hata oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durum, aktif bağışıklık süresince oluşacak bazı antikor sınıfları ve alt sınıflarından kaynaklandığı gibi ayrıca bireylerdeki endojen antikorlarla tesadüfen etkileşimi sonucu da olabilir. Bu nedenle, en iyi teknikler, en güvenilir reaktifler, iç ve dış kalite kontrolleri uygulandığında bile, bazı yetersizlikleri vardır. COVID-19'un klinik tanısı için kullanılmadan önce testlerin yetersizliklerinin dikkatlice değerlendirilmesi gerekir.

Hücre Kültürü

Hücre Kültürlerinde virüs izolasyonu, rutin tanı yöntemi olarak tavsiye edilmemektedir. Virüs izolasyonu virüsün özelliklerini çalışmak ve aşı geliştirme için kullanılır. Virüsün başlangıç izolasyonu için, insan solunum epitel hücre kültürleri kullanılmaktadır.⁶

Sonuç olarak, özellikle toplumsal kaynaklı şüpheli COVID-19 vakalarının ayırt edilmesi açısından, mikrobiyolojik laboratuvar tanısının önemine odaklanılması gerekir. Ancak, COVID-19 enfeksiyonu tanısı için %100 güvenilir bir tanı testi yoktur. Bir vakada kullanım için uygun bir test diğeri için yetersiz olabilir. Şu an için, semptomatik hastaların tanısında rRT-PCR testleri gereksinimleri büyük ölçüde karşılamasına rağmen; inkübasyon dönemindeki asemptomatik bireylerin taranması ve tedavi



Şekil 3: Kanıtlanmış/şüpheli COVID-19'lu kişilerde tanı testlerinin farklı endikasyonlarda kullanımı.³ Semptomatik vakaların tanısı ve tedaviye başlanılmasında rRT-PCR testleri tatmin edici sonuçlar vermektedir. Konakta oluşan özgül antikorların saptanması ile ilişkili testler; surveyans, salgın tahmini ve bağışıklığı anlamak için yarar sağlayacaktır.

sonrası canlı virüs saçılımının anlaşılması konusundaki katkıları sınırlıdır³ (Şekil 3). SARS-CoV-2'ye karşı konakta oluşan antikorların saptanması, surveyans, salgın tahmini ve bağışıklığı anlamak için çok daha güvenli serolojik testlere gereksinim vardır. Test sonuçlarının hasta yönetiminde kullanılabilmesi için testlerin kullanım amaçları, analitik duyarlılığı, özgüllüğü ve test edilen popülasyonla ilgili özelliklerin dikkate alınması gerekir. Moleküler testler için optimal klinik örnek alma zamanı, tipi ve virüsün konaktaki çoğalma dinamiğinin, serolojik testler için ise çeşitli popülasyonlarda hastalığın şiddetine göre bağışıklık seyrinin bilinmesi gerekmektedir. Daha güvenilir sonuçlar verebilecek serolojik testlerin geliştirilmesi ve mevcut moleküler testlerle karşılaştırılması konularında araştırmalara gereksinim devam etmektedir.

Kaynaklar

- Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George K et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. 2020 Mar 26;11(2): e00722-20. doi: 10.1128/mBio.00722-20
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges J Clin Microbiol 2020 May 26;58(6): e00512-20. doi: 10.1128/JCM.00512-20
- Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. A Narrative Review. Ann Intern Med. doi:10.7326/M20-1301
- Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases WHO. Interim guidance, 19 March 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng>.
- Hong K, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. Ann Lab Med 2020 40: 351-360; doi: 10.3343/alm.2020.40.5.351
- Ozma MA, Maroufi P, Khodadadi E, Köse S, Esposito I, Ganbarov K et al. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. Le Infezioni in Medicina, n. 2, 153-165, 2020.
- Padhi A, Kumar S, Gupta E. Laboratory Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. Saxena SK. (ed) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutics. (eBook) doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7
- Lu H, Stratton CW, and Tang YW. An Evolving Approach to the Laboratory Assessment of COVID-19. J Med Virol. 2020 Apr 29;doi: 10.1002/jmv.25954
- Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin Chem Lab Med Mar 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-0285
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA 6 May 2020; doi: 10.1001/jama.2020.8259
- Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. BMJ 12 May, 2020;369:m1808 doi: 10.1136/bmj.m1808
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020 May 12; 323(18):1843-1844.
- 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
- Winter AK, Hegde ST. The important role of serology for COVID-19 control. Lancet Infect Dis 2020 Online/Articles. doi:10.1016/S14733099(20)302735
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. An Evolving Approach to the Laboratory Assessment of COVID-19, 2020 Apr 29. doi: 10.1002/jmv.25954
- Zhong L, Chuan J, Gong B, Shuai P, Zhou Y, Zhang Y et al. Detection of serum IgM and IgG for COVID-19 diagnosis. Sc China Life Sc 2020; 63(5); doi: 10.1007/s11427-020-1688-9
- Vashist SK. In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. Diagnostics 2020, 10, 202; doi:10.3390/diagnostics10040202
- Rashid ZZ, Othman SN, Abdul Samat MN, Ali UK, Wong KK. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. Malaysian J Pathol 2020; 42(1): 13-21
- Stowell S, Guarner J. Role of serology in the COVID-19 pandemic. Clin Infect Dis. Published online 2020 May 1. doi: 10.1093/cid/ciaa510
- Yang Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. Rev Med Virol. Rev Med Virol. 2020;30:e2106. doi.org/10.1002/rmv.2106
- Ismail AA. Serological tests for COVID-19 antibodies: Limitations must be recognized. Annals of Clinical Biochemistry. May 14, 2020. doi:10.1177/2F0004563220927053
- Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 Nature Medicine 29 April 2020.
- Torres R, Rinder HM. Double-Edged Spike-Are SARS-CoV-2 Serologic Tests Safe Right Now? Lab Medicine 2020;XX;2-3 DOI: 10.1093/labmed/lmaa025

Klinisyen Gözüyle COVID-19 Tedavisi COVID-19 Treatment: From the perspective of the clinician

Ersin GÜNAY

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı; Medical Park Ankara Hastanesi, Ankara

ÖZ

Yirmi birinci yüzyılın ilk çeyreğinde en önemli sağlık sorunu viral enfeksiyonlar oldu. Bu virüsler içerisinde de Korona virüsler hem 3 kez salgına neden olarak (SARS-CoV, MERS-CoV ve COVID-19) hem de pek çok insanın ölümüne yol açarak karşımıza çıkmıştır. Yüksek yayılma hızı ve önemli derecede mortalitesi olan bu viral enfeksiyonun güncel bilgiler ışığında etkinliği güvenilir çalışmalar ile kanıtlanmış bilinen bir tedavisi henüz yoktur. Bundan dolayı, hastalığın tedavisine yönelik acil seçenek olarak tedavi şemalarına giren ve COVID-19'un tedavisinde etkinliği tam olarak kanıtlanmamış bazı ilaçlar kullanılmaya başlamıştır. Bu ilaçların seçimindeki en önemli sebepler, daha önceki pek çok hastalıkta (SARS-CoV, MERS-CoV, HIV enfeksiyonu gibi) güvenli kullanımları ve deneysel çalışmalarda nCoV-19 virüsünün yaşam döngüsü üzerinde etkili olabileceğine dair bulgulara ulaşılmış olmasıdır. Bu derlemede, güncel literatür eşliğinde erişkin hastalar için önerilen medikal tedavi seçenekleri, immün plazma tedavisi ve geliştirilmekte olan Korona virüs aşılardan bahsedilecektir.

Anahtar Sözcükler: Antiviral tedaviler, Koronavirüs aşısı, İmmün Plazma, Hiperimmünglobülin, SARS-CoV-2, nCoV-2019

ABSTRACT

Viral infections have been the most important health problem in the first quarter of the twenty-first century. Among these viruses, Corona viruses have emerged as the most important agents both by causing outbreaks for 3 times (SARS-CoV, MERS-CoV and COVID-19) and large number of deaths. In the light of current literature for this viral infection with high spreading rate and significant mortality, there is no known treatment whose effectiveness has been proven with reliable study results. Therefore, some medicines without proven efficacy on COVID-19 have entered the treatment schemes as an emergency option. The most important reasons for the selection of these drugs were their safe use in many previous diseases (such as SARS-CoV, MERS-CoV, and HIV infections) and evidences in experimental studies that they might have an impact on the life cycle of COVID-19 virus. In this review, we will discuss about medical treatment options, immune plasma treatment, and Corona virus vaccines being developed for adult patients in the light of current literature.

Keywords: Antiviral treatments, Coronavirus vaccine, Immune Plasma, Hyperimmunoglobulin, SARS-CoV-2, nCoV-2019

Cite this article as: Günay E. Klinisyen Gözüyle COVID-19 Tedavisi. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:18-23.

Giriş

Yeni tip korona virüs (nCoV-2019)'ün neden olduğu COVID-19 hastalığına yönelik etkinliği güvenilir çalışma sonuçları ile kanıtlanmış bilinen bir tedavi henüz yoktur.^{1,2} Ülkemizde ve tüm dünyada hastalığı kontrol altına almak amacıyla etkili tedaviler ve aşılar üzerinde çalışılmaktadır. Ancak bu pandemi döneminde sürenin çok kısa olması nedeniyle yeni spesifik bir ilacın kullanıma girmesi mümkün gözükmemektedir. Bundan dolayı, hastalığa yönelik acil seçenek olarak tedavi şemalarına girmiş ve COVID-19'in tedavisinde etkinliği tam olarak bilinmeyen ancak daha önce pek çok hastalıkta (diğer koronavirüs enfeksiyonlarında (SARS-CoV, MERS-CoV, HIV enfeksiyonu gibi) kullanımları nedeniyle güvenli olduğu ve deneysel çalışmalarda nCoV-19 virüsünün yaşam döngüsü üzerinde etkili olabileceğine dair sonuçlara ulaşılmış ilaçlar kullanılmaktadır.^{1,2} Bu derlemede erişkin hastalar için önerilen

medikal tedavi seçeneklerinden bahsedilecektir. Derlemenin sonunda ülkemizde bilim kurulunun önerdiği en güncel tedavi rehberi verilecektir.

Anti-viral, Anti-inflamatuvar tedaviler ve Biyolojik Ajanlar

COVID-19 tedavisinde önerilen antiviral ve virüs yaşam döngüsünü ait hedef aldığı aşamalar ve anti-inflamatuvar ilaçlar Tablo 1'de belirtilmiştir.

Konvalesan Plazma/Hiperimmünglobülin/İmmün Plazma Uygulaması

Konvalesan Plazma uygulamasının tarihi 1800'li yıllara uzanmaktadır. İlk önce, 1892'de difteri hastalığının tedavisinde konvalesan plazma uygulaması başlamış, daha sonraları kızıl

Tablo 1. Günümüzde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaç seçenekleri ve etki mekanizmaları^{1,3-15}

İlaçlar	Hedef aldığı aşama	Açıklama
Klorokin (CQ)/ Hidroksiklorokin (HCQ)	Membran füzyonu ve virüsün endositozunu inhibe eder	- Antimalaryal ve Antiromatizmal etkilidir - HCQ, CQ'e göre daha az toksik - Virüsün hem hücreye giriş aşamasında hem de girdikten sonra etkili olmaktadır - Anjiotensin Converting Enzyme-2'nin (ACE-2) glikolizasyonunu inhibe eder - Endozom pH'sını alkali hale getirir - Yemekle birlikte alınabilir. - Böbrek yetmezliğinde HCQ için doz ayarlaması gerekmez ancak CQ için %50 doz azaltılması önerilmektedir. - Gastrointestinal, oftalmik ve kardiyak yan etkilere neden olabilmektedir. - QT uzaması en önemli problem - Eğer fayda/risk oranı yüksekse hamilelikte kullanılabilir. - Etkinliği ile ilgili çelişkili yayınlar olmakla birlikte randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç var. - ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan ve devam eden 192 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Favipravir (200mg tb)	RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibisyonu	- Nükleotid analogudur - İnfluenza tedavisi için Japonya'da onay almıştır, Bunun yanında Ebola ve pek çok RNA virüsünün neden olduğu hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır - COVID-19 için yüksek dozlar önerilmektedir (yükleme dozu 2x1600mg, sonraki günler 2x600 mg) - Yarı ömrü 5 saattir - Semptomları (ateş, öksürük gibi) çok hızlı azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. - Daha iyi tolere edilebilmektedir, yan etkileri daha hafiftir - Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması önerilmez, sınırlı veri mevcuttur. Eğer doz azaltılması planlarsa yüklem dozundan sonraki idame tedavinin dozunun azaltılması önerilmektedir. - Karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma konsantrasyonu artabildiği için doz ayarı gerekebilir. - Hamilelikte kontrendikedir, anne sütünde metaboliti bulunmaktadır. - İyileşme üzerine etkisi konusunda çelişkili yayınlar olmakla beraber, daha geniş popülasyonlarla yapılan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır - ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan ve devam eden 15 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)	Kimotripsin benzeri proteaz inhibitörü	- HIV-1 tedavisinde kullanılmaktadır - SARS-CoV-1 tedavisinde özellikle erken dönemde etkili olduğu, geç dönemde etkisinin olmadığı belirtilmiştir - MERS-CoV enfeksiyonu için randomize klinik çalışmalar devam etmektedir - Yapılan pek çok çalışmada standart bakıma üstün olmadığı gösterilmiştir. Ancak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır - Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. - Gastrointestinal yan etkileri (Karaciğer enzim yüksekliği, ishal) yapar. Özellikle hepatik disfonksiyonu olan hastalarda yakın karaciğer fonksiyon testleri takip edilerek kullanılmalıdır. - Hamilelikte kullanılabilir. - Dekompanse sirozu olan hastalarda kullanılmamalıdır. - ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan ve devam eden 62 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Remdesivir (GS-5734)	RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibisyonu	- Ebola virüs, SARS-CoV ve MERS-CoV'da kullanılmıştır. - Yarı ömrü uzun olduğu için günde tek doz kullanım olanağı mevcuttur. - COVID-19 için önerilen doz ilk gün 200mg/gün sonraki günler 100 mg/gün (toplam 10 gün) - FDA'e yapılan başvuru sonunda Mayıs ayı başında COVID-19'da kullanımı için acil izin ruhsatı aldı - En sık yan etkiler; Gastrointestinal yan etkiler (Karaciğer enzim yüksekliği, ishal), böbrek fonksiyon bozukluğu, ciltte döküntüler - ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan ve devam eden 22 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Ribavirin	RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) inhibisyonu	- Diğer koronavirüs enfeksiyonlarında kullanılmış ve iyi sonuçlar alınmış olması nedeniyle COVID'de aday olmuştur - Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV), Hepatit C virüs enfeksiyonlarında ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) hastalığında kullanılmıştır. - SARS-CoV için in-vitro aktivitesi düşük bulunmuş ve çok yüksek konsantrasyonlara ve kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyulmuştur. - İnsanda SARS-CoV-2 tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. - Doz bağımlı hematolojik yan etkileri (hemolitik anemi gibi) vardır. Transaminaz yüksekliği bildirilmiştir. Gebelikte kontrendikedir (teratojenik) - ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 5 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)

Tablo 1 devamı →

Tablo 1. Günümüzde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaç seçenekleri ve etki mekanizmaları^{1,3-15}

İlaçlar	Hedef aldığı aşama	Açıklama
Kortikosteroidler	Akciğerdeki inflamatuvar yanıtın azaltılması	- Gecikmiş viral klerens ve artmış sekonder enfeksiyon riski nedeniyle önerilmemiştir. - Özellikle ağır hastalık durumunda ne zaman ve ne dozda kullanılacağı konusunda çelişkili öneriler mevcuttur. - Deksametazon tedavisinin özellikle oksijen ve ventilatör desteği alan hastalarda mortaliteyi azaltıcı etkisinin olduğu konusunda literatür mevcuttur. - Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu önerisi de steroid tedavisinden kaçınılması ve makrofaj aktivasyonu gelişen hastalar gibi zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozda kullanılması önerilmektedir. - GINA rehberinde, astım hastalarında inhaler steroid tedavisine devam edilmesi, gerekirse astım atağında oral steroid tedavisinin kısa süreli kullanılmasını önerilmektedir. - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) için GOLD önerilerinde mevcut tedaviye devam edilmesi önerilirken, inhaler veya oral steroidlerin kullanılmaması için bilimsel kanıtın olmadığı, kar-zarar dengesi gözetilerek özellikle KOAH alevlenmelerinde sistemik kortikosteroid tedavisinin kullanılabileceği belirtilmiştir. KOAH hastalarında inhaler steroid kullanımının pnömoni riskini arttıracığı da akılda tutulmalıdır. - ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 5 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Tosilizumab (Actemra)	IL-6 reseptör antagonisti	- Hastalığın bir döneminde artmış immün yanıt ve sitokin salınımında artış (Sitokin Fırtınası) görülmektedir. Bu düzensiz inflamatuvar yanıtta anahtar sitokinlerin başında IL-6 gelmektedir. Tosilizumab, IL-6 reseptörlerini hedef alan monoklonal antikordur. - İlk olarak Romatoid Artritte kullanıma onay almıştır, ancak daha sonra kanser nedeniyle kullanılan CAR-T (Chimeric antigen receptor T cell) ile gelişen sitokin fırtınasında kullanılmıştır. - COVID-19 hastalarında ortaya çıkan sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik (SHLH) durumunda, ateş, ferritin yüksekliği, sitopeni gelişmektedir. IL-6 düzeyinde artış olmaktadır. - Tosilizumab tedavisi gerekli kriterlerle tanı konularak (özellikle H skoru yüksekliği, IL-6 yüksekliği, %40 FiO₂ ile oksijen değerlerinde düşüklük, hipotansiyon (sıvı tedavisi veya düşük doz vazodilatör ağızdan yanıt veren)) ağır hastalık durumunda kullanılmaktadır. 8 mg/kg dozda (maksimum 800 mg) intravenöz verilir. 400 mg uygulanmışsa hastanın kliniğine göre 12 saat içinde ikinci doz verilebilmektedir. - Uygulama; intravenöz yolla serum fizyolojik içerisinde 1 saatlik infüzyon biçiminde yapılır. - Kısmi yanıt alınan ancak tek seferde 800 mg kullanmış olan hastalarda ikinci bir doz için özellikle romatoloji ve/veya hematoloji uzmanından görüş alınması önerilmektedir. 400 mg tedavi ile COVID-19'da %91 başarı sağlandığına dair yayınlar mevcuttur. Böylece çoğu olguda ikinci doza ihtiyaç duyulmamaktadır. - Tedavi yanıtı her zaman ilk 24 saatte görülmeyebilir. Tedaviden sonraki ilk beş gün içerisinde yavaş bir yanıt gerçekleşebilmektedir. Tedavi sonrasında, ilacın klinik etkinliğinden bağımsız olarak CRP değerleri düşebileceğinden, yanıtta takip amacıyla kullanılmamalıdır. Klinik yanıtın (oksijen saturasyonlarında iyileşme, nefes darlığında azalma) ve diğer organ sistemlerine ait testlerin normale dönmesi yanında, yanıt değerlendirilmesinde akut faz yanıtının takibinde ek incelemeler (serum IL-6 düzeyleri, serum amiloid A proteini gibi) kullanılmalıdır. Ferritin yanıtının hızlı olmayabileceği akılda tutulmalıdır. - Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. - Sekonder enfeksiyon riski artar, gastrointestinal sistem yan etkileri (perforasyon dahil), trombositopeni, ARDS ve görme bozuklukları görülebilir. Karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni özellikle yüksek doz (12 ya da 25 gram/gün) C vitamini kullanımında daha sık görülmektedir. Yakından takip edilmesi gerekmektedir. - Hepatit B reaktivasyon riski mevcuttur. - Dekompanse sirozu olan hastalarda ve enzim yüksekliği ile beraber INR ve bilirübin yüksekliği durumunda uygulanmamalıdır. - Hamilelikte güvenlik profili bilinmemektedir, fetüse zarar verebileceği unutulmamalıdır. - ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 45 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)
Sarilumab	IL-6 reseptör antagonisti	- Hâlihazırda Romatoid artritte kullanılmaktadır. - COVID-19 hastalarında çalışmaları devam etmektedir.
Anakinra (Kineret 100mg hazır enjektör)	IL-1 reseptör antagonisti	- Özellikle Romatoid artritte ve dirençli Ailesel Akdeniz Ateşi'nde tercih edilmektedir. - COVID-19 tedavisinde özellikle makrofaj aktivasyonu sendromunda (MAS) güvenli bir kullanım olanağı vardır - Yarı ömrü 4-6 saattir. 2-10 mg/kg doz hazır enjektör ile subkutanöz (sc) yoldan veya intravenöz olarak uygulanabilmektedir. - Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günlük 2-3X100 mg (sc) dozdan 3 x200 mg (sc) (maksimum) doza kadar ayarlaması yapılabilir, klinik yanıtı göre 3 gün kullanılabilir. - Takipte CRP kullanılabilir. - Gebede MAS durumunda tercih edilebilir. - Alerjik reaksiyonlara, cilt döküntülerine, gastrointestinal sistem bulgularına ve sekonder enfeksiyonlara sebep olabilir. - ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 13 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020)

Tablo 1 devamı →

Tablo 1. Günümüzde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaç seçenekleri ve etki mekanizmaları^{1,3-15}

İlaçlar	Hedef aldığı aşama	Açıklama
Ruksolitinib (Jakavi)	Janus Kinaz (JAK) 1/ JAK2 tirozin kinaz inhibisyonu	- İlk olarak myelofibrozu, daha sonra polisitemi vera ve geçen yılda akut graft versus host hastalığında kullanımı konusunda FDA onayı almıştır. - COVID-19'da hiperinflamasyon durumunda (MAS) kullanımı önerilmektedir - ClinicalTrials.gov internet sitesinde başlatılan veya tamamlanan 16 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (29 Mayıs 2020)

(scarlett fever), İspanyol Gribi, Boğmaca, suçiçeği, kızamık'ta kullanılmıştır. Daha pek çok viral enfeksiyon tedavisinde denenmiş olan tedavi yaklaşımı, 1980'lere gelince Ebola virüsü salgınında, 2000'li yılların başında da SARS-CoV ve MERS-CoV tedavisinde uygulanmıştır.^{1,16-18} COVID-19 tedavisinde de daha önceden bu hastalığı geçirmiş olduğu PCR veya antikor testi ile tespit edilen hastanın kanından elde edilen serum, hasta olan kişiye verilerek klinik iyileşme ve virüs klirensinin sağlanması amaçlanmıştır. Teoriye göre, vireminin en yüksek seviyeye ulaştığı ve henüz antikor yanıtının oluşmadığı.⁷⁻¹⁴ günlerde verilmesinin tedavinin faydasını arttıracak düşünülür.¹ Duan ve ark.¹⁹ çalışmasında ağır COVID-19 hastasından oluşan çalışma grubunda ortalama konvalesan plazma uygulaması için semptom başlangıcından itibaren geçen süre 16.5 gün olarak belirtilmiştir. Bu tedavi yönteminin sitokin fırtınasının ön plana çıktığı semptomların başlamasından sonra kullanılması önerilmemektedir. Hastalarda ilk 3 gün içerisinde semptomlarda ve laboratuvar değerlerinde iyileşme saptanmış ve ilk hafta sonunda belirgin radyolojik iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmada ciddi bir yan etkinin olmadığı belirtilmiştir. Profilaktik amaçla kullanımı ile ilgili henüz bir öneri veya veri bulunmamaktadır

Mart ayında acil kullanım izni veren FDA, Plazma donör seçiminde bazı kurallar getirmiştir;²⁰

1. Hastalığı geçirdiğine dair PCR veya serolojik kanıtın olması
2. Tedavi sonrası en az 14 gün semptomsuz dönemin bulunması
3. PCR negatifliğinin sağlanmış olması
4. Erkek veya gebelik öyküsü olmayan kadın donörün olması
5. Antikor titresi değerlendirilebiliyorsa en az 1/160 olması

İmmün plazmanın uygulamasının

1. Kesin (moleküler laboratuvar test sonucu pozitif) veya kuvvetle olası (klinik/radyolojik bulgular + PCR bekleniyor) COVID-19 tanısı olan,
2. 18 yaşın üzerinde ve
3. Hastalığın ilk 14 gününde, semptomların başlamasından sonra 7-10 gün içerisinde
4. Serum IgA düzeyinin normal olduğu kişilerde uygulanması önerilmektedir (IgA düşüklüğü varsa uygulanmamalıdır)

COVID-19 İmmün Plazma Kullanımı için Kriterler (En az biri varlığında kullanılabilir):²⁰

1. 7 gündür düşmeyen ateş

2. Bilgisayarlı tomografi bulgularında COVID-19 ile uyumlu olması ve 24-48 saat içerisinde akciğer infiltrasyonunun %50'den fazla artmış olması
3. Solunum Sayısı >30/dakika
4. PaO₂/FiO₂ <300
5. 5 lt/dk ve üzerinde nazal oksijen desteğine rağmen SO₂ <%90
6. 5 lt/dk ve üzerinde nazal oksijen desteğine rağmen PO₂ <%70 mmHg
7. Mekanik ventilasyon ihtiyacı
8. SOFA skorunda en az 2 puanlık artış olması
9. Vazopressör ilaç ihtiyacı
10. Hızlı klinik progresyon beklenen hastalar ile kötü prognostik parametreleri olan hastalar (ciddi lenfopeni, ciddi CRP yüksekliği, Eritrosit Sedimentasyon Hızı, LDH, D-Dimer yüksekliği)

İmmün plazma tedavisi enfeksiyon hastalıkları uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı ve yoğun bakım uzmanı olmak üzere 3 uzman onayı sonrasında hasta veya birinci derece yakınından onam alındıktan sonra hastaya uygulanabilir. Bu koşullar sağlanamıyorsa ve tedavi aciliyet arz ediyorsa yukarıda bahsedilen uzmanların katıldığı bir konsey kararı ile uygulama kararı alınabilir. Ancak selektif IgA eksikliğinin olmadığı mutlaka test edilmelidir. Bir hasta için önerilen minimum doz 200 ml COVID-19 immün plazma ünitesinden 48 saat ara ile günde 1 ünite, 1-2 doz kullanılabilir (maksimum doz 600 ml). Gerekli görülürse maksimum doz olan diğer 200 ml de takiben uygulanabilir.²⁰

Alıcı ile donör ABO uyumu aranmaktadır ancak Rh uyumu göz ardı edilebilir. (AB kan grubu plazma transfüzyonunda genel vericidir). Güncel literatür tek doz uygulamanın dahi etkili olduğu yönündedir.²⁰

Tedavi ve profilaksi amacıyla konvalesan plazma uygulaması konusunda ClinicalTrials.gov internet sitesinde 82 klinik çalışma bilgisi mevcuttur (17 Mayıs 2020).

COVID-19 Aşı Çalışmaları

SARS-CoV-2 virüsünün genetik dizisi 11 Ocak 2020'de belirlenmiştir. Genomik yapısına bakıldığında SARS-CoV-2 virüsü tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Spike proteini (S), Nükleokapsid proteini (N), Zarf proteini (E) ve Membran proteininden oluşan yapısal proteinleri (structural protein - SP)

Tablo 2. Faz çalışmaları devam eden COVID-19 aşılı ve özellikleri

Aşı Adayı	Geliştirici	Aşının Özelliği	Çalışma Fazı
mRNA-1273	Moderna	S proteini kodlayan Lipid nano-partikül (LNP) ile kaplı mRNA aşısı	Faz II başlayacak (18 Mayıs'ta Faz I'in olumlu sonuçlarını açıkladı)
Ad5-nCoV	CanSino Biologicals	S protein ekspresyonu yapan Adenovirus Tip 5 vektör aşısı	Faz I (22 Mayıs'ta Faz I'in olumlu sonuçlarını açıkladı) ²²
INO-4800	Inovio Pharmaceuticals	Elektroporasyon yolu ile S proteinini kodlayan DNA plazmid aşısı	Faz I
LV-SMENP-DC	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Seçilen viral protein alanlarına dayanan sentetik minigen eksprese eden lentiviral vektör ile modifiye edilmiş dentritik hücreler; (antijene özgü sitotoksik T hücreleri ile uygulanır)	Faz I
Patojene özgü aAPC	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Seçilen viral protein alanlarına dayalı sentetik minigen eksprese eden lentiviral vektör ile modifiye edilmiş yapay Antijen sunan hücreler (aAPC)	Faz I

ve 16 adet yapısal olmayan proteinler (Nsp) RNA tarafından kodlanmaktadır. Spike proteini insanda enfeksiyon yapmak için hücresel ACE-2 reseptörlerine bağlanmasını sağlayan önemli bir proteindir. Yapısal proteinleri (özellikle S (spike proteini)) hedef alan aşılar veya genetik mühendislerce lentiviral vektör sistemi ile yapısal proteini sentezlemek üzere yapılmış viral sentetik minigenlerin kullanıldığı ve sonuçta dentritik hücre ve sitotoksik T hücresi aktivasyonu gerçekleştirmeyi hedefleyen aşılar geliştirilmektedir.^{21,22} COVID-19 için geliştirilen aşılar ve klinik çalışma fazları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bunun dışında, daha önceden başka hastalıklarda kullanılan aşılarda da (BCG aşısı ve diğer canlı virüs aşıları) COVID-19 için kullanılabileceği konusunda öneriler ve bazı çalışmalar mevcuttur. Özellikle BCG aşısının pleiotropik etkisinden dolayı COVID-19 için immünomodülatör etkisinin olabileceği

konusunda olumlu görüşler olmakla birlikte hastalık sıklığı, ciddiyeti ve mortalitesi üzerine etkisinin olup olmadığına dair çalışmalara ihtiyaç vardır.^{23,24}

COVID-19 ve Pulmoner Vasküler Hastalık

Son zamanlarda, post-mortem çalışmalarda, COVID-19 tanısı olan hastalarda periferik küçük pulmoner damarlarda embolizm ve mikro tromboz oluşumu bildirilmiştir.^{25,26} Enfeksiyöz süreçle indüklenen endotelial hücre disfonksiyonu, trombinin aşırı üretimi ve fibrinolizin sonlandırılması COVID-19 gibi enfeksiyon durumunda artmış koagülasyon yanıtına sebep olur.^{27,28} Ek olarak, şiddetli COVID-19'lu hastalarda ortaya çıkan azalmış oksijen basıncı, hem kan viskozitesini artırarak hem de hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörüne bağlı bir sinyal yoluyla trombozu uyarabilir.²⁹ Muhtemelen COVID-19, diğer trombotik

Tablo 3. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 19 Haziran 2020 yayınladığı Bilim Kurulu'nun önerdiği COVID-19 tedavisi

Nerede takip edildiği	Hastanın özelliği	Tedavi
Ayaktan takip edilen	Aseptomatik ve PCR ile kesin tanı konulan COVID-19 hastaları	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) (2x200mg)
	Komplike olmamış veya Hafif Pnömonisi olan Olası/Kesin tanı COVID-19 hastaları	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) (2x200 mg)
Yatarak takip edilen	Komplike olmamış (ateş, kas-eklem ağrısı, öksürük ve boğaz ağrısı ile nazal konjesyon bulguları olan ancak solunum sıkıntısı, takipnesi olmayan ve SpO ₂ 'u %90 değerinin üzerinde olan hastalar) olası veya kesin COVID-19 tanı hastalar	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) VEYA Favipiravir (beş gün) (ilk gün 2x1600 mg, diğer günler 2x600 mg)
	Hafif Seyirli Pnömonisi olan (ateş, kas-eklem ağrısı, öksürük ve boğaz ağrısı ile nazal konjesyon bulguları olan ancak solunum sayısı 30/dakika altında ve SpO ₂ 'u %90 değerinin üzerinde olan ve radyolojik olarak hafif pnömoni bulgusu olan hastalar) olası veya kesin COVID-19 tanı hastalar	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) VEYA Favipiravir (beş gün) (ilk gün 2x1600 mg, diğer günler 2x600 mg)
	Ağır Pnömonisi olan (Takipnesi (≥ 30/dakika), oda havasında SaO ₂ düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta)	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) (ilk gün 2x400 mg, diğer günler 2x200 mg) VE/VEYA Favipiravir (beş gün) (ilk gün 2x1600 mg, diğer günler 2x600 mg)
	Hidroksiklorokin tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgular	Favipiravir (beş gün) (ilk gün 2x1600 mg, diğer günler 2x600 mg) + Hidroksiklorokin 10 güne tamamlanır ve kesilir
	Gebe Hastalar	Hidroksiklorokin 400 mg/gün (beş gün) (2x200 mg) VEYA Lopinavir 200mg/ Ritonavir 50 mg (10-14 gün) (2x2 tb)

mikroanjiyopatilerde de görülen tromboenflamasyonun benzer bazı patojenik mekanizmalarını (örn. inflamatuvar vasküler hasar, vasküler endotel ile etkileşen trombositler, artmış kompleman ve pıhtılaşma kaskad aktivitesi) paylaşır.³⁰ Sonuç olarak, COVID-19 hastalarında muhtemel mortaliteyle ilişkili pulmoner vasküler yatakta mikrotrombüsler (pulmoner trombüs) veya derin venlerde oluşan trombüslerden kaynaklanan pulmoner emboli olayları gözlenmektedir. Bu nedenle, mortaliteyi etkileyen bu önemli durum için antikoagülasyon tedavilerinin kullanımı hayati öneme sahip gözükmemektedir. Literatürde, COVID-19 tedavisinde antikoagülasyon tedavinin yoğun bakımda yatan hastalarda mortaliteyi azaltacağı belirtilirken, yine hastanede yatan tüm hastalarda D-dimer düzeyine göre doz ayarlanarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımının uygun olacağına dair öneriler de bulunmaktadır.²⁵⁻³⁰ Sağlık Bakanlığı'nın Bilim Kurulu Rehberi'nde de bu konu üzerinde durularak tedavinin yatan hastalarda ve ayaktan tedavi edilen hastalarda kullanımı ile ilgili öneriler belirtilmiştir.² Tedavi detayı için bilim kurulunun rehberine müracaat edilebilir.

Ülkemizdeki Güncel Tedavi Rehberi

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 19 Haziran 2020'de en güncel halinin yayınlandığı Bilim Kurulu'nun Çalışması olan COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Erişkin Hasta Rehberi'nin önerileri özet halinde Tablo 3'te verilmiştir.³¹ Yeni rehberde influenza mevsimi geçtiği ve COVID-19'da bir etkinliği gösterilmediği için oseltamivirin ampirik tedavide kullanılması önerilmemekte, sadece influenza tanı testi pozitif olgularda verilmesi önerilmektedir. Ayrıca, Favipiravirin influenza tedavisinde etkili olması nedeniyle, bu ajanın kullanıldığı hastalarda, influenza tanısı doğrulansa bile oseltamivir eklenmesinin gerekmeyeceği vurgulanmaktadır

Kaynaklar

- Sanders JM, Monogue ML, Jodowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
- Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 14 Nisan 2020 Ankara (https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf, en son 17 Mayıs 2020'de ulaşılmıştır)
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (Clorocovid- 19 Study). JAMA Netw Open. 2020; 3:e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Bio Science Trends 2020;14 : 72-73.
- Mentré F, Taburet AM, Guedj J. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. Lancet Infect Dis 2015; 15:150-151.
- Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol. 2020. doi:10.1002/jmv.25729. [published online February 27, 2020].
- Choy KT, Yin-Lam Wong A, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARSCoV-2 replication in vitro. Antiviral Res 2020;104786. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104786
- de Wit E, Feldmann F, Cronin J. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117:6771-6776. doi:10.1073/pnas.1922083117
- Foolad F, Aitken SL, Shigle TL. Oral versus aerosolized ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2019;68:1641-1649.
- Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nat Rev Drug Discov. 2020;19:149-150.
- Soo YO, Cheng Y, Wong R. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10:676-678.
- Horby P, Shen Lim W, Emberson J. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv. 2020; Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>.
- <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/> (en son 17 Mayıs 2020'de ulaşılmıştır)
- <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/> (en son 17 Mayıs 2020'de ulaşılmıştır)
- Xu X, Han M, Li T. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117:10970-10975. doi:10.1073/pnas.2005615117
- Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;20:398-400.
- Soo YO, Cheng Y, Wong R. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10:676-678.
- Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. Springerplus. 2015; 4:709.
- Duan K, Liu B, Li C. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117:9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
- <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37341,covid-19-immun-konvalesan-plazma-tedarik-ve-klinik-kullanim-rehberi-guncel-r1-v1.pdf.pdf?0>
- Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A. The COVID-19 vaccine development landscape. Nat Rev Drug Discov. 2020;19:305-306. doi:10.1038/d41573-020-00073-5
- Zhu F, Li Y, Guan X. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet 2020 (Published Online May 22, 2020) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
- Ayoub BM. COVID-19 vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG. Pharmazie. 2020;75(4):159. doi:10.1691/ph.2020.0444
- Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. Lancet. 2020;395(10236):1545-1546. doi:10.1016/S0140-6736(20)31025-4
- Zhang T, Sun L, Feng RE. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020;43:E040. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200311-00312.
- Luo W, Yu H, Gou J. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Preprints. 2020, 2020020407
- Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. Thromb Res. 2017; 149:38-44. 13.
- Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. Ann Intensive Care. 2019; 9:19. 14.
- Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. Thromb Res. 2019; 181:77-83
- Cattaneo M, Bertinato EM, Biocchi S. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. Thromb Haemost. 2020;10.1055/s-0040-1712097. doi:10.1055/s-0040-1712097
- Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 19 Haziran 2020 Ankara https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf

COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem: Erişkin ve Pediatrik Kardiyoloji Yaklaşımı

COVID-19 and Cardiovascular System: Approach of Adult and Pediatric Cardiology

Meltem REFİKER EGE¹, Feyza Ayşenur PAÇ²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı; Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara

²Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı; Liv Hospital Hastanesi, Ankara

ÖZ

Ciddi akut respiratuvar sendrom coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu Coronavirus hastalığı-19 (COVID-19), dünyada Mayıs 2020 itibarı ile ortalama 9 milyon 270 bin hasta ve 470 bin ölümlü yüzyılın pandemisini yapmıştır. Başlıca akciğerleri etkileyerek interstisiyel pnömonitis ve ciddi akut respiratuvar distrese (ARDS) neden olmakla birlikte, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere birçok organı etkilemektedir. Adrenerjik uyarı, sistemik inflamasyon, sitokin fırtınası, miyokardiyal ve endotelial hücrelerin direk virüsle invazyonu, respiratuvar yetmezliğe bağlı hipoksi, elektrolit imbalansları, sıvı yükü ve COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri COVID-19 görülen kardiyak klinik tabloların nedenleri arasında sayılabilir. En sık görülen kardiyak komplikasyonlar aritmiler (atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon), kardiyak hasar (yüksek duyarlılık troponin I ve kreatin kinaz yüksekliği), fulminan miyokardit, kalp yetersizliği ve miyokardiyal enfarktüstür. Mekanik olarak, SARS-CoV-2 serin proteaz tarafından S proteinin proteolitik ayrımını takiben transmembran anjiyotensin-dönüştürücü enzim2 (ACE2) 'ye bağlanarak tip 2 pnömositlere, makrofajlara, perivasküler perisitlere ve kardiyomiyositlere bağlanır. Viral invazyon için ACE2 gerekse de ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) prognozu olumsuz etkilediğine dair kanıt yoktur. Bundan dolayı hastalar bu grup ilaçları kullanmayı bırakmamalıdır.

Bu derlemede kardiyovasküler hastalarda COVID-19'un önemi, COVID-19'un kardiyovasküler komplikasyonları, COVID-19'da artmış kardiyak biyobelirteçlerin önemi, COVID-19 ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine etki eden ilaçların birlikteliği ile COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri özetlenmeye çalışıldı.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2, COVID-19, hipertansiyon, renin-anjiyotensin-aldosteron, kalp yetersizliği, miyokardit, troponin

ABSTRACT

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), represents the pandemic of the century, with approximately 9 million 270 thousand cases and 470 thousand deaths worldwide as of May 2020. While COVID-19 primarily affects the lungs, causing interstitial pneumonitis and severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), it also affects multiple organs, particularly the cardiovascular system. The cardiac manifestations of COVID-19 might be related to the adrenergic drive, systemic inflammatory milieu and cytokine-release syndrome caused by SARS-CoV-2, direct viral infection of myocardial and endothelial cells, hypoxia due to respiratory failure, electrolytic imbalances, fluid overload, and side effects of certain COVID-19 medications. The most common complications include arrhythmia (atrial fibrillation, ventricular tachyarrhythmia, and ventricular fibrillation), cardiac injury [elevated highly sensitive troponin I (hs-cTnI) and creatine kinase (CK) levels], fulminant myocarditis, heart failure and myocardial infarction. Mechanistically, SARS-CoV-2, following proteolytic cleavage of its S protein by a serine protease, binds to the transmembrane angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) to enter type 2 pneumocytes, macrophages, perivascular pericytes, and cardiomyocytes. While ACE2 is essential for viral invasion, there is no evidence that ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARBs) worsen prognosis. Hence, patients should not discontinue their use.

This review provides a comprehensive overview of COVID-19 and cardiovascular diseases with cardiovascular complications of COVID-19, the use of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors and the importance of increased cardiac biomarkers in COVID-19 with the side effects of drugs used for COVID-19 treatment in cardiovascular diseases.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone, heart failure, myocarditis, troponin

Cite this article as: Ege MR, Paç FA. COVID-19 ve Kardiyovasküler Sistem: Erişkin ve Pediatrik Kardiyoloji Yaklaşımı. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:24-30.

Giriş

COVID-19'a (Coronavirus disease 2019) neden olan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 'Ciddi Akut solunumsal Sendrom-Koronavirus-2' (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan virus, Aralık 2019'da Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan

şehrinde ortaya çıkıp, kısa sürede pandemiye yol açarak tüm dünyayı ve ülkemizi etkiledi.¹ Salgının başlangıcından beri paylaşılan verilerde en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek olan grubun kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalar olduğu

gösterildi.^{2,3} Primer olarak akciğerleri etkileyen bir hastalık olmasına rağmen kardiyovasküler hastalığı olanlarda hem hastalık seyrinin kötü olması hem de mortalitenin fazla olması ilginçtir. Bu hasta grubundaki düşük kardiyovasküler rezerv, COVID-19'un doğrudan yada dolaylı yollarla neden olduğu kardiyak patolojiler, COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler yan etkileri ve ortak klinik bulgular nedeni ile bu hastaların geç tanı alması olası mekanizmalar arasında sayılabilir.⁴

Bu derlemede güncel literatür bilgileri ışığında

- Kardiyovasküler hastalıklar ve COVID-19
- COVID-19 ve kardiyak biyobelirteçler
- COVID-19 ve kardiyak komplikasyonları
- COVID-19 ve Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemine (RAAS) etki eden ilaçlar
- COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri özetlenmiştir.

Kardiyovasküler Hastalıklar ve COVID-19

Kronik hastalık öyküsü olan kişilerde COVI-19 ilgili komplikasyonlar ve ölüm riski artmaktadır. Altta yatan iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yeterisizliği, atrial fibrilasyon gibi kardiyak hastalıklar, COVID-19 tanısı alan ve ölen hastalara eşlik eden en sık ek hastalıklar olmuştur.¹ Kardiyovasküler hastalıklarla COVID-19'un ilişkisini inceleyen bir meta-analizde, 1527 hastada %17,1 oranında hipertansiyon ve %16,4 oranında kardiyovasküler hastalık olduğu, yoğun bakım ihtiyacı olanlarda bu oranların daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁵ Başka bir geniş seride, hayatını kaybeden COVID-19 hastaları incelendiğinde, ortalama yaş 78,5 olmakla birlikte, %73,8 hastada hipertansiyon, %30,1 hastada iskemik kalp hastalığı ve %22 hastada atrial fibrilasyon olduğu tesbit edilmiştir.⁶

A. Hipertansiyon

COVID-19 tanısı almış hastalardan yapılan klinik karakteristik analizlerde tüm hasta grubu içerisinde hipertansiyonun %20-30 hastaya eşlik ettiği, yoğun bakım ihtiyacı duyan hastaların %58,3 ünde ve COVID-19 nedeni ile ölen hastaların ise %60,9 unda hipertansiyonun olduğu görülmüştür.^{1,4} Hipertansiyon sıklığının bu denli yüksek olması, SARS-CoV-2 etkeninin anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptör olarak kullanması, hipertansif hastalarda sıklıkla kullanılan ve RAAS üzerinden etki eden antihipertansif ilaçların patogeneizde rol oynayabileceği düşüncesine neden olmuştur.^{7,8} Ancak ACE (Anjiotensin Converting Enzyme) ve inhibitörlerinin veya ARB (Anjiotensin Reseptör Blokerleri) lerin COVID-19 riskini artırdığına dair net bir kanıt yoktur.⁹ Unutulmaması ve altı çizilmesi gereken nokta, ölüm oranı yüksek saptanan hipertansif hastaların hem yaşlı olduğu hem de eşlik eden birçok komorbid durumlarının olduğudur. Eldeki veriler ve yöntemler

hipertansiyonun tek başına risk faktörü olarak kabul edilmesi ya da edilmemesi yönünde yetersizdir.^{9,10}

B. Kalp Yetersizliği

COVID-19 ile enfekte olan hastalarda klinik tablo akut solunum yetersizliği şeklindedir. Bu tablo akut dekompanze kalp yetersizliği kliniği ile sık karışır. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanı yapmak mümkündür. Ancak COVID-19 pnömonisinde özellikle sepsis eşlik ediyorsa BNP veya NTproBNP yüksekliği görülebilir. Natriüretik peptit yüksekliğinin ciddi COVID-19 hastalarında artmış hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen natriüretik peptit düzeylerine her olguda değil, sadece klinik ve radyolojik olarak kalp yetersizliği düşünülen olgularda bakılması önerilmektedir. COVID-19 pnömonisi tanısında göğüs tomografisi önemli rol oynar. Tomografide saptanan buzlu cam görüntüsü, konsolidasyon, Arnavut kaldırımı işareti ve lobuler-septal kalınlaşma hem kalp yetersizliği hem de COVID-19 benzer oranda görülse de, akciğer lezyonlarının periferik dağılımı COVID-19 pnömonisi lehinedir. Bunun yanında bilateral plevral efüzyon, kardiyomegali ve pulmoner ven konjesyonu kalp yetersizliği lehine bulgular olarak değerlendirilmelidir.^{10,11}

Kalp yetersizliği hastaları COVID-19 için yüksek risk grubundadır. Pandemi döneminde kötüleşen kalp yetersizliği semptomları ile başvuran hastalarda COVID-19 açısından ayırıcı tanı muhakkak yapılmalıdır. Test sonuçları çıkana kadar ampirik antiviral tedavi başlanmalıdır. Bu hastalar COVID-19 ile enfekte oldukları zaman mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Bu hastalarda kullanılan mortalite üzerine etkisi kanıtlanmış renin –anjiotensin-aldosterone sistemi üzerine etki eden ilaçlar kesilmemelidir. Hastalığın seyrine göre ve başlanan antiviral tedaviye göre gerekirse doz ayarlanarak kontrendike bir durum olmadığı sürece tedavi uygulanmalıdır. Kontendike bir durum olmadığı sürece bu hastalara muhakak profilaksi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanmalıdır.^{10,12}

Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişen hastalarda mortaliteyi olumsuz etkileyen sağ kalp yetersizliği görülebilir. ARDS'ye bağlı mekanik ventilasyon gerekecek sol ve/veya sağ kalp yetersizliği olan hastalarda uygulanan yüksek ekspirasyon pozitif basınç (PEEP) açısından dikkatli olunmalıdır. COVID-19'a bağlı ARDS ve kardiyojenik şok tablosunda olan hastalara ileri merkezlerde veno-arteryel ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) düşünülebilir.¹³

C. Koroner Arter Hastalığı/Akut Koroner Sendromlar

Pandemi sırasında yapılan epidemiyolojik çalışmalar kardiyovasküler hastaların COVID-19 açısından artmış riske sahip olduğunu ve bu hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir.^{4,5} Bunun yanında COVID-19'a yakalanan hastalarda çeşitli sebeplerden dolayı akut koroner sendromlar hastalığa eşlik edebilmektedir.¹⁴ Türk Kardiyoloji

Derneği uzlaşa raporu¹⁰ pandemi sırasında iskemik kalp hastalığında acil olmayan girişimlerin ertelenmesinin sağlık personelinin korunması açısından önemli olduğunu belirtmiştir. Bu hastalarda optimal antiiskemik tedavinin düzenlenmesi tercih edilen yöntem olmalıdır. Yine bu raporda olası ya da kesin COVID-19 olan ST yükselmeli myokard infarktüsü hastalarda yüksek riskli olmayan grupta öncelikli tedavinin trombolitik tedavi olması önerilmektedir. ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda ise hasta düşük risk grubunda ise medikal tedavi ile izlenmesi, yüksek riskli olan ve hemodinamisi stabil olmayan hastaların ise, COVID-19 şüphesi olanların COVID-19 pozitif hasta kabul edilerek maksimum tedbirler alınarak katater laboratuvarına alınması önerilmektedir.

D. Konjenital Kalp Hastalıkları

Konjenital kalp hastalığı olan pediyatrik ve erişkin hastalar COVID-19 açısından yüksek risk grubundadır. Yeterli veri olmamakla birlikte hemodinamik olarak önemli doğuştan veya sonradan edinilmiş kalp hastalığı bulunan çocukların COVID-19 enfeksiyonunu sağlıklı çocuklara oranla daha ağır geçirebileceği öngörülmektedir.^{15,16}

- Tek ventrikül fizyolojisindeki hastalar ya da BDCPC ve Fontan palyasyonu (TCPC) yapılmış hastalar
- 1 yaşın altındaki onarılmamış, cerrahi ya da transkateter girişim gerektiren doğuştan kalp hastalıkları
- Oksijen satürasyonu sürekli olarak %85 altında olan siyanotik doğuştan kalp hastalıkları
- Tedavi gerektiren pulmoner hipertansiyonlu hastalar
- Tedavi gerektiren kardiyomiyopatisi olan hastalar
- Doğuştan kalp hastalığı ile birlikte önemli yandaş hastalığı olanlar (kronik böbrek, kronik akciğer hastalığı)
- Doğuştan kalp hastalığı olsun ya da olmasın kalp işlevlerini düzeltmek amaçlı ilaç kullananlar
- Kalp transplantasyonu yapılmış hastalar, ventrikül destek cihazı olan hastalar
- İmmün sistem bozukluğu eşlik edebilecek genetik hastalığı olanlar (Down sendromu, Di-George sendromu...), COVID-19 komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan grubu oluşturmaktadır.

Artmış risk nedeni ile bu grup hastaların korunma tedbirlerinin artırılması, enfekte olan bireylerin erken hospitalize edilmesi, hipertansiyon, kalp yetersizliği, kapak yetersizliği gibi nedenlerden dolayı ACE inh/ ARB grubu ilaç kullanan hastaların verilerin ışığında ilaçlarına devam etmeleri önerilmektedir.^{15,16}

COVID-19'dan kötü etkilenebilecek hastalık gruplarından birisi de pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastalardır. Genel durumu kötüleşen PAH hastaları ateş eşlik ediyor ise mutlaka COVID-19 açısından değerlendirilmelidir. Sağ kalp

yetersizliğini kötüleştirilmesi ve viral yayılımı hızlandırması nedeni ile bu hastalarda “BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)”/ “CPAP (Continious Positive Airway Pressure)” uygulaması önerilmemektedir. Erken ve uygun entübasyon PAH hastalarında ölümcül olabileceğinden, hastaların klinik durumlarına göre yüksek akımlı oksijen desteği uygulanabilir. Bu hastalarda rutin PAH tedavilerine devam etmek gerekirken, tetkik aşamasında enfeksiyon riskini azaltmak için en az sayıda tetkik istemek ve stabil hastaları telefon/video vizitleri ile izlemek uygun olacaktır. PAH tedavisi alan ve antiviral tedavi başlanması planlanan hastalarda ilaç etkileşimleri yönünden dikkatli olunması, PAH’a yönelik ilaç tedavilerinde değişiklikler yapılması ya da doz ayarlaması yapmak gerekebilir.^{17,18}

Bunların yanında pandemi döneminde yapısal kalp hastalarında acil olmayan girişimlerin ertelenmesi uygun olacaktır. Ancak semptomatik ciddi aort darlığı, tedaviye dirençli NYHA sınıf III-IV ciddi mitral darlıkta ya da ciddi mitral darlığı olan gebelerde işlemler ertelenmemelidir. Bu hastalarda kontrendike bir durum yok ise enfeksiyon riskini azaltmak açısından transkateter yöntemlerin tercih edilmesi, mümkünse transözafajial ekokardiyografi ve genel anestezi kullanmadan işlemlerin yapılması önerilmektedir. COVID-19 pozitif olan ve müdahale gereken hastalarda da bu hastalara atanmış laboratuvarı olan mekezlere işlemlerin yapılması gerekir.¹⁹

Kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri COVID-19 için hem bir risk faktörü teşkil etmekte hem de hastalığın seyrini olumsuz etkilemektedir. Özellikle girişim gerektiren durumlarda sağlık personelinin korunması, bulaşın azaltılması için tedavi stratejilerine hastaya göre karar verilmesi gerekmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı olan özellikle yaşlı hastaların sosyal izolasyonu çok önemlidir.

COVID-19 ve Kardiyak Biyobelirteçler

COVID-19 nedeni ile hospitalize edilen hastaların önemli bir bölümünde yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTn) düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu hastalarda görülen troponin yüksekliği kötü prognoz ve artmış mortalitenin önemli bir göstergesidir.⁴

COVID-19’da görülen sitokin fırtınası, akut solunum yetmezliği ve hipoksemi, myosit ve vasküler endotel hücrelerde bulunan ACE-2 ye virüs invazyonu ile direk miyokardiyal ve direk vasküler hasara bağlı akut miyokardiyal yaralanma görülebilmektedir. Bunun yanında artmış inflamatuvar sürecin tetiklediği protrombotik sistem aktivasyonu ve plak rüptürü sonucu olan Tip I miyokard infarktüsü veya azalmış oksijen sunumu sonucu gelişen Tip II miyokard infarktüsü de troponin yüksekliğinin diğer nedenleri arasında sayılabilir.^{14,20}

Üst limitin 2-3 katını geçmeyen T/I artışları, özellikle yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı olan COVID-19 tanısı almış hastalarda ciddi göğüs ağrısı ve EKG değişikliği olmadığı sürece miyokart

infarktüsü açısından ileri tetkik gerektirmez. Eşlik eden kardiyak hastalık ve/veya akut miyokardiyal yaralanma hafif yükselmelerin nedenini açıklayabilir.

Bunun yanında troponin I/T değerlerinde belirgin yükselme olarak tanımlanan 5 katın üzerindeki artışların nedeni COVID-19 zemininde gelişen şok, ciddi solunum yetmezliği, taşikardi, sistemik hipoksemi, miyokardit, Takotsubo sendromu veya Tip I miyokard infarktüsü olabilir.^{14,21} Bu hastalarda CK-MB tayini, ekokardiyografik değerlendirme ve EKG takipleri yapılması önemlidir. Tip I miyokard infarktüsü dışında tek başına troponin yüksekliği antikoagulan ve anti- agregan tedavinin başlanmasını gerektirmez.^{10,21}

Ancak hastaneye yatırılan tüm hastalarda akut koroner sendrom kliniği olmasa da risk sınıflaması ve prognoz tayini amacı ile kardiyak troponinlerin bakılması önerilmektedir.⁴

COVID-19'daki BNP veya NTproBNP yüksekliğinin anlamı tam bilinmese de natriüretik peptit yüksekliğinin, ciddi COVID-19 hastalarında artmış hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen natriüretik peptit düzeylerine her olguda değil, sadece klinik olarak kalp yetersizliği düşünülen olgularda bakılması önerilmektedir.²²

COVID-19 ve Kardiyak Komplikasyonları

A. Miyokardit ve Akut Kardiyak Hasar

COVID-19 tanısı almış hastalarda miyokardiyal iskemi ya da miyokardit gibi non -iskemik miyokardiyal hasara bağlı troponin yüksekliği görülebilir. 191 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir seride %23 hastada kalp yetersizliği geliştiği ve ölen hastalarda bu oranın %52 olduğu tesbit edilmiştir.²⁰ Mevcut veriler ışığında SARS-CoV-2'nin miyokard dokusunu doğrudan enfekte ettiğine dair net kanıtlar olmasa da kliniği kötüleşen ve kalp yetersizliği semptomları gelişen hastaların biyopsilerinde miyokarditi düşündüren T hücre infiltrasyonu, artmış interstisyel ödem ve küçük nekroz alanları gösterilmiştir.²³

COVID-19 tanısı almış ARDS gelişen ya da septik şoka giren hastalar fulminan miyokardit açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda yeni gelişen aritmi ve troponin yüksekliğine dikkat edilmelidir. Miyokarditi destekleyen EKG değişiklikleri ve troponin yüksekliği, ekokardiyografide sub-klinik diyastolik disfonksiyon ve özellikle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda sistolik disfonksiyon ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu saptanabilir.

Miyokardit sıklıkla COVID-19 un geç komplikasyonu olmakla birlikte, literatürde pnömoni, ateş ve öksürüğün görülmediği sadece miyokardit kliniği ile başvuran bir COVID-19 vakası bildirilmiştir.¹⁹ COVID-19'a bağlı miyokardit hastalarında kan ve farenks örnekleri negatif saptansa da, geç komplikasyon riskinden dolayı idrar yada dışkı örneklerinden de COVID-19 tetkiki gönderilmelidir.

COVID-19 hastalarında troponin ve natriüretik peptit düzeylerindeki artışlar, miyokardite özgül değildir.^{21,22} Bu hastalarda miyokardit tanısı için miyokardit tanı algoritması kullanılması gerekir. Fulminan miyokarditli hastalarda ölümlerin engellenebilmesi için COVID-19 tedavisine ek olarak pozitif inotrop tedavi, geçici mekanik destek cihazlarının kullanımı, glukokortikoid ve IVIG tedavisi önerilebilir.

Bunun yanında troponin yüksekliğinin referans aralığının üst sınırında olduğu ancak miyokardit ya da akut koroner sendrom kliniği olmayan hastalarda miyokardiyal hasardan söz etmek gerekir. Akut miyokardiyal hasar gelişen hastalarda malin artimi, ARDS, akut renal hasar, akut koagulopati riskinin ve mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda sitokin fırtınası, ciddi hipoksemi, interferon aracılı şiddetli immunpatolojik olaylar, myosit ve vasküler endotel hücrelerde bulunan ACE-2 ye direk virüs invazyonu ile akut miyokardiyal hasar görülebilmektedir. Bu hastalarda prognoz kötüdür.^{12,21}

B. Kardiyak Aritmiler

COVID-19 hastalarında görülen artmış aritmi prevelansının hipoksiye, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklara, nörohumoral ve inflamatuvar strese ve tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak görüldüğü saptanmıştır.^{4,5} Çeşitli ritm bozuklukları görülebilmekle birlikte, troponin yüksekliğine eşlik eden malin aritimlerde miyokardit mutlaka akla gelmelidir.^{20,23} Hastanın hemodinamik durumuna göre öncelikle tedavi konservatif olarak planlanmalı, invaziv terapiler gerekirse planlanmalıdır.

C. Akut Koroner Sendromlar

COVID-19 tanısı almış bir hastada troponin I/T değerlerinde belirgin yükselme olarak tanımlanan 5 katın üzerindeki artışlar, EKG ve klinik bulgular eşlik ediyorsa akut koroner sendrom olarak değerlendirilmelidir. Bu hastalarda artmış inflamatuvar sürecin tetiklediği protrombotik sistem aktivasyonu ve plak rüptürü Tip I miyokard infarktüsüne neden olabilirken , azalmış oksijen sunumu Tip II miyokard infarktüsünü tetikleyebilir.^{14,20} Tip I miyokard infarktüsünde tedavide izlenecek yol, antiaagregan, antikoagulan ve COVID -19 tedavisi ile pandemi sırasında önerilen invaziv tedavi stratejisidir.¹⁰

D. Tromboembolik Olaylar

SARS-COV-2 pozitif hastalarda hiperkoaguabilite, staz ve endotelial hasar olduğu ve bunun tromboz riskini artırdığı, çoğu trombotik komplikasyonların ise venöz olduğu gösterilmiştir. Huang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ciddi COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda uzamış protrombin ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı ile yüksek D-dimer düzeyleri saptanmıştır.²⁵ Yüksek D-dimer düzeyleri artmış hastane içi mortalite ile ilgilidir.²⁶

COVID-19 hastaları ateş ve diyareye bağlı dehidratasyon, hipotansiyon, sekonder fungal ve bakterial enfeksiyonlar ve

uzun süren hospitalizasyondan dolayı artmış derin ven trombozu riski taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada yoğun bakımda takip edilen ve tromboproflaksi alan 184 hastanın 28'inde (%15), semptomatik venöz tromboemboli (VTE) tesbit edildiği ve 25 hastaya pulmoner emboli eşlik ettiği gösterilmiştir. Bu hastaların sadece 3 tanesinde arterial trombotik olay saptanmıştır.²⁷ COVID-19 da VTE sıklığı ve gelişen VTE'nin ağır seyretme olasılığı hastalığın ciddiyeti ile orantılıdır. Prognoza ve mortaliteye önemli etkisi olan VTE gelişmesini önlemek için hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında tromboproflaksi uygulanmalıdır.^{10,28} Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) hem uygulama şeklinin bulaş açısından düşük risk taşıması hem de COVID-19 tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimin olmamasından dolayı tromboproflakside tercih edilen tedavi olmalıdır. Hastalarda D-dimer yüksekliğine eşlik eden VTE klinik bulguları yok ise DMWH profilaktik dozda vermek yeterli iken, ani gelişen ya da kötüleşen dispne, oksijenizasyonda kötüleşme ve/veya hipotansiyon varlığında akut pulmoner tromboemboli gözden kaçırılmamalı ve DMWH tedavi dozunda verilmelidir. Hastaneye yatırılan hastalarda taburculuk öncesi koagülasyon parametreleri normale dönerse tromboflaksi taburculuk ile sonlandırılırken, koagülasyon parametreleri normale dönmeyen, yüksek risk grubunda olan yada yatış sırasında D-dimer düzeyleri >1000 ng/ml olan hastalarda koagülasyon belirteçleri normale döndükten bir ay sonrasına kadar ve VTE yada akut pulmoner emboli tanısı alan hastalarda da koagülasyon parametreleri normale döndükten en az 3 ay süre ile antikoagülasyona devam etmek gerekir.^{10,28,29}

E. Kawasaki Benzeri Hastalık ve SARS-CoV2

Kawasaki hastalığı çocukluk çağında görülen ve koroner arterlerde anevrizmaya neden olabilen sistemik bir vaskülitir. Kawasaki tanısı klinik bulgulara göre konulur. Klasik Kawasaki tanısı için 5 günden uzun süren ateşe ek olarak 5 kriterden en az 4'üne sahip olmak 1) bilateral konjaktivit, 2) ağız ve farinkste eritem, çilek-dil veya stomatit, 3) polimorfik döküntüler, 4) ellerde ve ayaklarda eritem ve ödem 5) non-süpüratif servikal lenfadenopati ve ya en az 3 kriter ile birlikte koroner arter anomalilerinin olması gerekir. Atipik Kawasaki kriterler tam olarak karşılanmaz ancak koroner arterlerde anevrizmalar görülür. Kawasaki'nin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, klinik ve laboratuvar bulguları sepsisik değildir. Dalgalı seyir göstermesi, sıklıkla kış ve ilkbaharda görülmesi, 3 ay altı çocuklarda nadir görülmesi, etiyolojisinde infeksiyöz ajanların rol oynayabildiğini düşündürür.³⁰

COVID-19 pandemisinden tüm yaş grupları global olarak etkilenmiştir. Ancak hastalık ile ilgili zaman zaman klinisyenler, epidemiyolojistler ve araştırmacıların da açıklayamadığı atipik bulgular görülmektedir. Pandemi süresinde Kawasaki-benzeri hastalık ile başvuran çocuk sayısının artması SARS-CoV-2 pandemisinin Kawasaki hastalığı ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.³¹

COVID-19 ve Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemine Etki Eden İlaçlar

Anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) renin anjiotensin sisteminde (RAS) önemli bir proteindir. RAS böbrekte justaglomerular hücrelerden salgılanan renin ile aktive olur. Renin karaciğerde sentezlenen anjiotensinojeni anjiotensin I'e dönüştürür. Anjiotensin-1 anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiotensin II ye dönüştürülür. ACE akciğer dokusu başta olmak üzere vasküler endotel hücrelerde yüksek oranda eksprese olur.³² RAS'ın birçok fizyolojik etkisi Anjiotensin II'nin G-proteinle eşleşmiş Anjiotensin II tip 1 (AT1) reseptör üzerinden ortaya çıkar. Karaciğer, böbrek, santral sinir sistemi, respiratuvar sistem ve kardiyovasküler sistemde fizyolojik yollar aktive olurken, kan basıncı regülasyonu, su ve sodyum dengesi, fibrozis ve hücre büyümesi gibi çok önemli olaylar da AT1 reseptörünün aktivasyonu ile regule olur.³³ AT1 in anjiotensin II tarafından aktive edilmesi ile inflamatuvar cevap artar ve bazı patofizyolojik durumlarda AT 1 in aşırı ekspresyonu karaciğer, böbrek, kalp gibi organlarda fibrozis gibi yıkıcı olaylara neden olur. Diğer taraftan ACE2 anjiotensin II yi Anjiotensin 1-7'ye dönüştürerek renin anjiotensin sistemini kabaca ters şekilde düzenler. Anjiotensin 1-7 Mas reseptörüne bağlanarak vazodilatör/antiinflamatuvar etkiler gösterir.³⁴ ACE2 ve AT1 reseptörünün moleküler bir kompleks şeklinde birbirleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Anjiotensin reseptör bloker (ARB) /ACE inhibitör kullanımı ya da düşük anjiotensin II düzeylerinde AT1 reseptörleri ACE2 ile birlikte kompleks bir yapı olarak bulunur. ARB ya da ACE inhibitör yokluğunda ACE2, AT1 den ayrılarak lizozomal yutulma ile hücre içine alınır. ARB lerin bu ayrılmayı inhibe ederek ve ACE 2 azalmasını baskılayarak etki ettiği gösterilmiştir.³⁵

Renin-anjiotensin-aldosterone sistemi üzerine etki eden ilaçların birçok kardiyovasküler hastalıkta morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. COVID-19'a eşlik eden kardiyovasküler hastalık prevalansı yüksek olduğundan, COVID-19 tanısı almış hastalarda bu grup ilaçların sık kullanıldığı tesbit edilmiştir. Virüs reseptörünün anjiotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE-2) reseptör olarak kullanmasından dolayı, ACE inhibitörlerinin veya ARB lerin ACE-2 yukarı ayarlanmasını artırarak COVID-19 riskini artırabileceği yönünde görüşler olsa da bu ilaçların COVID-19 riskini artırdığına dair kanıt yoktur. ACE2 ekspresyonunun infeksiyonun derecesi ile korele olmadığı ve bazı ACE2 eksprese eden hücrelerde SARS-COV2 görülmediği gösterilmiştir.³⁶ Yapılan insan çalışmalarında ACE inhibitörleri ya da RAS bloker kullanımı ile plazma ACE2 düzeylerinde herhangi bir fark bulunmamıştır.^{37,38} Tüm bunların yanında RAS blokerlerinin solunum yolu enfeksiyonlarında faydalı olabileceğine dair veriler ise daha fazladır.³⁹

Mayıs 2020'de New England Journal of Medicine'da yayınlanan bir çalışmada beş farklı grup tansiyon ilacı karşılaştırılmış (ACE inhibitörleri/anjiotensin reseptör blokerleri, beta bloker,, kalsiyum kanal blokerleri, tiazid diüretikler) ve COVID-19'a

yakalanma riski ile hastalığı daha komplike geçirme riski açısından ilaçlar arasında fark bulunamamıştır.⁴⁰

Sonuç olarak, Ancak Avrupa ve Türk Kardiyoloji Cemiyetleri bu grup ilaçların bırakılması için yeterli veri olmadığını açıklamıştır.⁴¹ Bu noktada bu ilaçların kesilmesi ya da başka grup bir ilaç ile değiştirilmesi kardiyovasküler mortaliteyi artıracaktır.

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

COVID-19 pnömoni tedavisinde etkili olduğu gösterilen hidroksiklorokin kardiyak yan etkileri olan bir ilaçtır. Tedaviye başlamadan önce akut dönemde negatif inotrop, periferik vazodilatasyon ve ileti sistemine etki ederken, kronik dönemde miyokart toksititesi ve sol ventrikül hipertrofisi yapabilir. Hidroksiklorokin QT uzaması, ventriküler erken vurular, torsades de pointes/ventriküler fibrilasyon ve ileri AV bloğa neden olabilir.⁴² Özellikle QT mesafesini uzatan amiodaron ve kalp ileti sistemine etki eden beta-bloker, ivabradin, digoksin gibi ilaçlar kullanan kardiyak hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Klorakinin benzer disritmik özellikleri yanında propafenon ve digoksin ile kullanımında yakın EKG izlemi yeterli olacaktır. Hidroksiklorokin başlanan hastaların EKG takipleri hastanedeki tedavi süresinde olduğu gibi taburcu olduktan sonra da yakın yapılmalıdır. 12 derivasyonlu EKG lerin çekilerek ritm, PR intervali, QRS süresi ve düzeltilmiş QT intervalleri kaydedilmelidir. Hastalar tedavi öncesinde konjenital/edinilmiş uzun QT sendromu, yapısal ve iskemik kalp hastalıkları, QT uzatan ilaçlar, bradikardi (<50dk) açısından muhakkak sorgulanmalı, bazal karaciğer ve böbrek fonksiyonları bilinmeli ve serum magnezyum ile potasyum düzeyleri yüksek-normal sınırlarda tutulmalıdır.⁴³

Düzeltilmiş QT<480 msn olan hastalarda yakın EKG takibi ile ilaç başlanabilir. Ancak tedavi öncesi düzeltilmiş QT>500 msn olan hastalarda alternatif tedaviler düşünülmesi gerekir. Tedavi sırasında düzeltilmiş QT>500 msn olan ya da başlangıca göre QT intervali 60 msn uzayan hastalarda tedaviye ara verilmesi önerilir.⁴³

Azitromisin, lopinavir/ritonavir ve remdesivir gibi yine sınıftakisi ile QT'yi uzatan ilaçların tek başlarına ya da hidroksiklorokin ile kombinasyonları da dikkat edilmesi gereken önemli bir durumdur.⁴⁴

Kaynaklar

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*.2020;323: 1061-1069
- Zhao M, Wang M, Zhang J, Ye J, Xu Y, Wang Z, et al. Advances in the Relationship Between Coronavirus Infection and Cardiovascular Disease. *Biomed Pharmacother*.2020; 110230.doi:10.1016/j.biopha.2020.110230
- Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and challenges. *Int J Antimicrob Agents*.2020;105924.doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020; 1-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canebelli M et al. Characteristics of COVID-19 patient dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020, COVID-19 Surveillance Group. Available at: https://www.Epicentro.iss.it/coronavirus/bolletino/Report-COVID-19_20_marzo_eng.pdf. Accessed Apr 16, 2020
- Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin-angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 July-August; 14: 283-287. Published online 2020 Apr 9. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.016
- Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020 doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
- Kuster G, Pfister O, Burkard T, Zhou O, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020 :ehaa235. Published online 2020 Mar 20. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
- Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Atar I, Aytekin V et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşma Raporu: COVID-19 pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (13 Mayıs 2020). *Türk Kardiyol Dern Ars* 2020;1:1-87 doi: 10.5543/tkda.2020.36713.
- Zhao Wei Z. Comparison of clinical and imaging features between patients with heart failure and new coronavirus pneumonia during epidemic. *Chinese Journal of Cardiovascular disease*. 2020;48:
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/>” Coronavirus HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/>” Disease 2019 (HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/>” COVID-19 HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/>”) JAMA Cardiol. 2020 Mar 27; e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.
- Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L et al. Extracorporeal HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/>” Life Support Organization HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/>” Coronavirus HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/>” Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/>” Extracorporeal Membrane Oxygenation HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228451/>” Providers ASAIO J. 2020 May 12; 10.1097/MAT.0000000000001193. Published online 2020 Apr 22. doi: 10.1097/MAT.0000000000001193
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*, ehaa231, march 2020.
- Tan W, Aboulhossn J. The cardiovascular burden of HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/>” coronavirus HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/>” Disease 2019 (HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/>” COVID-19 HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/>”) with a focus on HYPERLINK “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102656/>” congenital heart disease *Int J Cardiol*. 2020 ; 309: 70-77. <https://turkpedkar.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/COVID19-ve-C%CC%A7ocuk-Kalp-Sag%CC%86l%C4%B1g%CC%86%C4%B1-Rehberi.pdf>
- Ryann JJ, Melendres GL, Zamanian RT, Oudiz RJ, Ckakinala M, Rosenzweig EB et al. Care of patients with pulmonary hypertension during Coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pulmonary circulation* 2020. doi:10.1177/204589-4020920153
- Liverpool Drug Interactions Group 2020; Interactions With Experimental COVID-19 Therapies. Available at: <https://www.covid-19-druginteractions.org/>. Accessed Apr 21, 2020.

19. Zhan L, Fan Y, Lu Z. Experiences and lesson strategies for cardiology from the COVID-19 outbreak in Wuhan. China, by 'on the scene' cardiologists. *Eur Heart J* 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa266.
20. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
21. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzin Gi, Winterton D et al. Elevated HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166030/>" troponinHYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166030/>" in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms *J Card Fail*. 2020 Apr 18 doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.009.
22. Gao L, Jiang D, Wen X, Cheng X, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156898/>" COVID-19 *Respir Res*. 2020; 21: 83. Published online 2020 Apr 15. doi: 10.1186/s12931-020-01352-w
23. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo S, Santangeli P, Khanji MY et al., Recognizing HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199677/>" COVID-19HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199677/>"-related HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199677/>" myocardiitisHYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199677/>" the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management *Heart Rhythm*. 2020 May 5 doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001
24. Paul JP, Charles P, Richaud C, Caussin C, Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, jeaa107. Nisan 2020.
25. Richard C. Becker.COVID-19HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225095/>" update: HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225095/>" COVID-19HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225095/>"-associated coagulopathy.*J Thromb Thrombolysis*. 2020 May 15 : 1–14. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
26. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Amer Harky.The role of biomarkers in diagnosis of HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219356/>" COVID-19HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219356/>" – A systematic review .*Life Sci*. 2020 May 13 : 117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788
27. 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 Apr 10 doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
28. COVID-10 and coagulopathy: Frequently asked questions.Avaşable at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. Accessed May 5, 2020.
29. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/>" CoronavirusHYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/>" Disease 2019 *Crit Care Med*. 2020: 10.1097/CCM.0000000000004458. Published online 2020 May 22. doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.
30. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease.*J Infect Dis*. 2005; 191: 499–502.
31. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M. An outbreak of severe HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>" KawasakiHYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>"-like disease at the Italian epicentre of the HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>" SARS-CoV-2HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>" epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
32. Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-Converting Enzyme 2: The First Decade. *Int J Hypertens*. 2012; 2012: 307315
33. Brigitte A Wevers, Lia van der Hoek. Renin–angiotensin system in human coronavirus pathogenesis *Future Virol*.2010; 5: 145–161.
34. Li XC, Zhang J, Zhuo JL.The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017; 125: 21–38.
35. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM.Angiotensin-II mediates ACE2 Internalization and Degradation through an Angiotensin-II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2014; 64: 1368–1375
36. Gu J, Korteweg C.Pathology and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome .*Am J Pathol*. 2007; 170: 1136–1147.
37. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease.*PLoS One*. 2018; 13: e0198144.
38. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and aniotensin converting enzyme -2 in experimental myocardial infarction: implication for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)* 2012; 123: 649–58.
39. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S., Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018; 31: 419–423.
40. ReynoldsHR,AdhikariS,PulgarinC,TroxelAB,IturrateE,JohnsonSBetal. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. May,2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2008975.
41. <https://www.tkd.org.tr/duyuru/3674/avrupa-kardiyoloji-dernegi-esc>
42. Khobragade SB, Gupta P, Gurav P, Chaudhari G, Gatne MM, Shingatgeri VM.Assessment of proarrhythmic activity of chloroquine in HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669570/>" in vivoHYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669570/>" and HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669570/>" ex vivoHYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669570/>" rabbit models *J Pharmacol Pharmacother*. 2013; 4: 116–124.
43. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation - Endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2010; 121: 1047–1060.
44. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.*Int J Antimicrob Agents*. 2020: 105949

COVID-19: Nörolojik Semptom ve Bulgular COVID-19: Neurologic Symptom and Signs

Onur Serdar GENÇLER

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı; Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara

ÖZ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde yeni tip korona virüsün neden olduğu bir pnömoni salgını kısa sürede Çin ve sonra birçok ülkede yayıldı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından virüs, "Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu korona virüs 2" (SARS-CoV-2), sebep olduğu hastalık ise Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı ve 11 Mart 2020'de resmen pandemi ilan edildi. Hastalık genellikle hafif pnömoninin de eşlik edebildiği asemptomatik bir enfeksiyon ile kendini gösterir. Ancak bazen de çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği ağır hipoksik solunum yetersizliğine sebep olabilir. Hastalığın en sık görülen semptomları ateş, öksürük ve yorgunluktur. Artan bilimsel çalışmalar sonucu korona virüs enfeksiyonlarının her zaman solunum yollarına sınırlı kalmadığı ve nörolojik tutulumun da olabileceği gösterilmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda santral ve periferik sinir sistemi ile iskelet kası tutulum bulguları görülebilmektedir. Bu derlemede SARS-CoV-2'nin nörolojik invazyon mekanizmaları ile COVID-19 enfeksiyonu sonucu gözlenebilen nörolojik belirti ve bulgular ile oluşum patogenezi bahsedilmektedir.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemi, nörolojik semptom ve bulgular

ABSTRACT

In December 2019, a pneumonia outbreak, caused by a new type of corona virus spread quickly in China and then many countries in Wuhan, China. In February 2020, the virus was named by the World Health Organization (WHO) as "Severe acute respiratory distress syndrome corona virus 2" (SARS-CoV-2) and the disease as "Corona virus disease 2019" (COVID-19). On March 11, 2020, WHO officially declared that COVID-19 is now a pandemic. The disease is usually manifested by an asymptomatic infection, which may also be accompanied by mild pneumonia. However, sometimes it can cause severe hypoxic respiratory failure accompanied by multiple organ dysfunction. The most common symptoms of the disease are fever, cough and fatigue. As a result of increasing scientific studies, it has been shown that corona virus infections are not always limited to the respiratory tract and neurological involvement may also occur. Central and peripheral nervous system and skeletal muscle involvement findings can be seen in patients infected with SARS-CoV-2. In this review, the neurological invasion mechanisms of SARS-CoV-2 and the neurological signs and symptoms that can be observed as a result of COVID-19 infection and their formation pathogenesis are discussed.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemic, neurologic sign and symptoms

Cite this article as: Gençler OS. COVID-19: Nörolojik Semptom ve Bulgular. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:31-35.

Giriş ve Genel Bilgiler

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde yeni tip korona virüsün neden olduğu bir pnömoni salgını başladı.¹ Hastalık kısa süre içinde Çin'de yayıldı ve ardından da birçok ülke yeni korona virüs pnömonisi vakalarının görülmeye başladığını bildirdi.² Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından virüs, "Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Corona Virus (CoV-2)" (Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu korona virüs 2 - SARS-CoV-2), sebep olduğu hastalık ise "koronavirüs hastalığı 2019" (COVID-19) olarak adlandırıldı.^{3,4} Hastalığın dünyada global yayılımına bağlı olarak COVID-19, 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından resmen pandemi ilan edildi.⁵ SARS ile Middle East Respiratory syndrome (MERS) yine koronavirüslerin

neden olduğu hastalıklar olup, SARS-CoV'a bağlı SARS, 2002-2003 arasında salgın yapmıştır. Çive Hong Kong salgından en çok etkilenen ülkeler olmuştur. MERS-CoV'un sebep olduğu MERS'te ise salgın Suudi Arabistan'da başlamıştır.^{6,7}

Hastalık genellikle hafif pnömoninin de eşlik edebildiği asemptomatik bir enfeksiyon ile kendini gösterir. Ancak bazen de çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği ağır hipoksik solunum yetersizliğine sebep olabilir.⁸ SARS-CoV-2 solunum yolu ile konuşma veya öksürme sırasında bir veya iki metreye yayılan küçük damlacıklar yoluyla bulaşır.⁹ Ayrıca insanlar arasında bulaşın kontamine çevresel yüzeylerden de olduğu

bilinmektedir (10). COVID-19'un ortalama kuluçka süresi 5 gündür (3-14 gün arası).¹¹ COVID-19 tanısı nazal sürüntü, trakeal aspirat ya da bronkoalveolar lavaj yolu ile alınan örneklerin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile değerlendirilmesi sonucu koyulur.¹² Hastalığın tanısı ve takibinde bilgisayarlı toraks tomografisi oldukça önemlidir. Tedavide ise birçok ilaç kullanılmakta olup henüz etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır.¹⁰

COVID-19 hastalığında, %80-90 vakada hastalık hafif seyirli ya da asemptomatiktir.¹³ Hastalığın en sık görülen semptomları ateş, kuru öksürük ve yorgunluktur. Dispne, hemoptizi, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, balgamlı öksürük, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve baş ağrısı da görülebilir. Daha şiddetli seyreden vakalarda ise pnömoni, akut solunum yolu yetersizlik sendromu, akut kardiyak problemler ile çoklu organ yetmezliği görülebilir.^{4,10} Mortalite oranı çalışmalara göre değişkenlik göstermekte olup %2-5 aralığındadır.¹³ Bilimsel çalışmaların artışı ile birlikte koronavirüs enfeksiyonlarının her zaman solunum yollarına sınırlı kalmadığı ve nörolojik tutulumun da olabileceği gösterilmiştir.¹⁴ Respiratuar, kardiyak ve nörolojik komplikasyonlar prognozda kötüleşmeye sebep olabilmektedir.¹⁵ Gözlemsel çalışmalara göre SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma, miyalji, diziness, hiposmi ile bilinç değişikliğinin varlığı sinir sistemi tutulumunu gösteriyor olabilir.¹⁶

SARS-CoV-2 ve Nöroinvasyon Patogenezi

Koronavirüsler 125 nanometre çapında, küresel, yüzeğinde çıkıntılar olan zarflı RNA virüsleridir.¹⁷ Genomik özelliklerine göre yeni korona virüs, MERS-CoV ve SARS-CoV gibi beta-korona virüs ailesinin bir üyesidir ve SARS-CoV ile benzer antijenik özelliklere sahiptir. Virüsün insan hücresine girişi yolu anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörü aracılığı ile gerçekleşir.^{18,19} Alfa ve beta koronavirüsler insanlarda çoğunlukla respiratuar sistem hastalıklarına, hayvanlarda ise gastroenterite yol açarlar.²⁰ İnsan koronavirüslerinin tamamı hayvan kaynaklıdır ve respiratuar, hepatik, bağırsak ve bazen de nörolojik patolojilerin nedeni olabilirler.²¹ Geniş bir dağılıma sahiptirler ve insanlar ile yarasalar, kediler, kemirgenler, kuşlar, domuzlar ve diğer memeli türlerini domuzları etkileyebilirler.²²

Respiratuar virüslerin santral sinir sistemine (SSS) geçişi hematojen ya da retrograd aksonal yolla olmaktadır.²³ Korona virüslerin ise SSS'ne penetrasyonu tam olarak bilinmemektedir. Ancak olfaktör sinir ile retrograd transport sonucu beyin sapının tutulumu, III, V, IX, X. kraniyal sinirler veya periferik sinirler aracılığı ile yine retrograd transport, kan dolaşımındaki virüsle enfekte monosit ve makrofajların kan beyin bariyerini (KBB) geçmesi, virüsün KBB'deki mikrovasküler endoteli enfekte etmesi ve ACE-2 reseptörleri aracılığı ile geçmesi ve transsinaptik transmisyon ile periferik sinirler aracılığı ile SSS'ne geçmesi virüsün olası nöroinvasyon yollarıdır.^{24,25} ACE-2 reseptörü, beyinde, solunum siklusunun regülasyonunda yer

alan ventrolateral medulla ve nukleus traktus solitariusta yoğun şekilde eksprese edilmektedir.¹⁶ Bunun yanında inflamasyon sonucu gerçekleşen endotelial hasarlanma ile otoimmüniteye sekonder meydana gelen kardiyak hasarlanma COVID-19 hastalarında aterotrombotik ve kardiyembolik inmelere yol açabilmektedir.¹⁵

SARS-CoV-2'nin Nörolojik Semptom ve Bulguları

COVID-19 vakalarında çeşitli nörolojik semptomlar görülebilmektedir.^{26,27} Vakaların bir kısmı baş ağrısı ve konfüzyon gibi spesifik olmayan nörolojik semptomlar gösterirken, çok daha azında ise serebrovasküler hastalıklar (SVO) gibi daha spesifik nörolojik tablolar görülmektedir.²⁸ Wuhan, Çin'de Mao ve ark. retrospektif gözlemsel çalışmalarında, COVID-19 tanısı alan toplam 214 hastanın %36.4'ünde nörolojik semptomların varlığını tespit etmişlerdir. Nörolojik semptomların, özellikle solunum sistemini şiddetli tutan vakalarda daha yüksek oranda gözlemlendiğini, vakaların daha yaşlı olduğunu, komorbid durumlara daha yatkın olduklarını ve ateş ile kuru öksürüğün daha nadir olduğunu saptamışlardır. Nörolojik bulguları; SSS (baş ağrısı, diziness, akut serebrovasküler hastalık, nöbetler, ataksi ve bilinç değişikliği), periferik sinir sistemi (PSS) bulguları (tat, koku ve görme bozukluğu ile nevralji) ve iskelet kası tutulum bulguları olarak üç gruba ayırmışlardır.²⁶ İtalya'da bir "Neuro-COVID" ünitesindeki retrospektif bir çalışmada COVID-19 pozitif vakaların, üniteye aynı zamanda başvuran COVID-19 negatif nörolojik hastalara göre hastanede kalma sürecinde; mortalite, deliryum ve disabilite oranlarında anlamlı derecede yükseklik bulunmuştur.¹⁴

Santral Sinir Sistemi Bulguları

COVID-19 pozitif 214 vakanın incelendiği retrospektif gözlemsel bir çalışmada, vakaların 53'ünde (%24.8) SSS bulguları saptanmıştır. Diziness olguların %16.8'inde, baş ağrısı ise %13.1'nde gözlenmiştir. Bu iki bulgu, çalışmadaki en sık gözlenen SSS bulgularıdır. COVID-19'lu vakalardan baş ağrısı olanlara genelde ateş yüksekliğinin eşlik ettiği tanımlanmış olup, başlangıçta hastalık düşünülmeyen vakaların ilerleyen dönemde semptom gösterip, RT-PCR testinin pozitif çıktığı belirtilmiştir.²⁶ COVID-19'lu vakalarda bilinç değişikliği ve deliryum virüsün direkt olarak SSS'ni etkilemesi, pulmoner tutulum sonucu gelişen ARDS, oluşan hipoksi, yoğun bakım ünitelerinde hospitalizasyon ve tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri gibi sebeplere bağlı olabilir.²⁹ Wuhan kaynaklı bir çalışmada vakaların %7.5'inde bilinç değişikliklerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir.²⁶

Serebrovasküler hastalıklar (SVO) COVID-19'un acil bir komplikasyonudur. COVID-19'un klinik seyri SVO için de risk faktörü olan yaşlı hastalarda, erkeklerde, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp hastalıkları ve obezite gibi ek hastalığı olanlarda daha şiddetli seyretmektedir.³⁰ Wuhan kökenli

nörolojik semptomların baz alındığı retrospektif gözlemsel bir çalışmada, hastaların %5’inde yeni başlangıçlı serebrovasküler hastalık (SVO) olduğu gözlenmiştir. SVO olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, bu hastaların tümünde serum C-reaktif protein (CRP) ve D–dimer düzeylerinin belirgin derecede yüksek olduğunu saptanmış olup bu vakaların çoğunda ciddi solunum yolu enfeksiyon bulguları tespit etmişlerdir.²⁶ Londra’da düzenlenen bir çalışmada ise RT-PCR pozitif COVID-19’lu altı hastada büyük damar oklüzyonuna sekonder SVO saptanmış ve tümünde D-dimer düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Bu vakaların ikisinde eş zamanlı venöz tromboz tespit edilmiştir.³¹ Çin ve ABD’de bildirilen vaka serilerinde COVID-19 seyri sırasında gerçekleşen SVO’larda büyük damar hastalığı saptanmıştır.³² Enfeksiyon sonucu gelişen akut sistemik inflamasyonu sıklıkla prokoagülan durum izler ve bu durumda SVO’ya sebep olan mekanizmalardan biri olabilir.³³ COVID-19 pozitif 3 hastada antifosfolipid antikorlar bildirilmiştir. Bu antikorların varlığı da hem arteriel hem de venöz tromboz riskini artırmaktadır. 3 vakada da çoklu serebral infarktüsler gelişmiş olup birinde ise çoklu ekstremita iskemisi görülmüştür.³⁴ Ancak yine de sepsisle tetiklenen koagülopati ya da antifosfolipid antikorların, inme ya da trombotik olaylara neden olup olmadığı net değildir.³⁰ Anjiotensin Mas reseptörlerine bağlanarak vazodilatasyon sağlar ve anti-inflamatuar etkiye sahiptir. ACE-2 – Anjiotensin – Mas aksının aktivasyonu kardiyoprotektif ve nöroprotektif bir etkiye sahiptir.^{35,36} Nöronlarda ve endotelial progenitör hücrelerde ACE-2’nin aşırı ekspresyonu, beyini iskemik inmeden korumaktadır. SARS-CoV-1 ve 2 ACE-2 seviyesini düşürür ve Anjiotensin-II’nin oluşumu ile ACE-1 rakipsiz kalmış olur. Böylece Anjiotensin-II’de akciğer ile kalp ve beyin gibi organlardaki endotel hasarını kötüleştirir ve proinflamatuar etki gösterir. Akciğerdeki ACE-2 seviyesi yaşlanma ile düşer ve aynı ileri yaştaki erkeklerde, aynı yaştaki kadınlara göre bu düşüş daha fazladır. Ayrıca yine yaşlanma ile birlikte ACE-1 - Anjiotensin-II sisteminin aktivasyonu artar. Bu durumda COVID-19 pandemisinde yaşlılarda ve erkeklerde daha yüksek oranda görülen mortalite oranını açıklıyor olabilir.³⁰ COVID-19 ve iskemik inme tedavisinde “doku plazminojen aktivatörü” kullanımı uygun gibi görünmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya tam doz heparin kullanımı yönünden henüz tam bir netlik yoktur. Ancak DMAH’in sepsisle tetiklenen koagülopatide faydalı olabileceği düşünülmektedir.³⁷ İnsan rekombinant ACE-2 üzerinde yapılan çalışmalar da ümit vadedicidir.³⁰

Çoğu korona virüsün nöroinvasiv özellikte olduğu daha önce gösterilmiştir.¹⁴ SARS-CoV-2 nedenli viral ensefalit, infeksiyöz-toksik ensefalopati ve akut SVO oluşabileceği belirtilmiştir.²⁶ SARS-CoV-2’ye bağlı ilk meningoensefalit olgusu yakın zamanda tanımlanmış ve beyin omurilik sıvısında (BOS) virüsün RNA’sı saptanmıştır.³⁸ Korona virüsler ile enfekte hayvan ve insanların ölüm sebebinin kardiyorespiratuar beyin sapı bölgesi disfonksiyonuna bağlı olabileceği görüşü hakimdir.¹⁴ Yakın zamanda orta yaşlı bir kadın vaka, 3 günlük

öksürük, ateş ve bilinç değişikliği semptomları sonrası COVID-19 tanısı almış ve çekilen kranial MR’ı akut nekrotizan hemorajik ensefalit ile uyumlu bulunmuştur.³⁹ Bu hastalıkta talamusların simetrik tutulumu tipik olup beyin sapı ve serebellum da etkilenebilmektedir. Tanısında Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) önemli yeri vardır.⁴⁰

Çin’de yapılan 304 hastalık çok merkezli retrospektif bir çalışmada vakaların hiçbirinde epilepsi öyküsü olmayıp ve takiplerinde de akut semptomatik nöbet gözlenen vaka olmamıştır.⁴¹ Bir vaka serisinde ise sekiz vakada spesifik olmayan EEG değişiklikleri gözlenmiştir. Bir vakada ise EEG’de ensefalopati bulgusu görülmüştür.⁴² 24 yaşındaki genç bir hastada ; ateş, baş ağrısı ve yorgunluk semptomlarına 9 gün sonra jeneralize nöbetler eklenmiş. Beyin omurilik sıvısında (BOS) SARS-Covid PCR’da saptanmış ve kranial MRG’de sağ hipokampus, temporal lob ile sağ lateral ventrikülü içine alan hiperintensite, ventrikülit ve ensefalit tablosu gözlenmiştir.³⁸ Daha önce nöbet öyküsü olmayan bir hastanın ise beş defa nöbet geçirdiği ve hastanın BOS bulguları ile kranial MRG’inde patolojik bulgu saptanmadığı ve bu durumun virüsün direkt etkisi veya sitokinlerin tetiklediği ensefalite sekonder nöbetler olabileceği üzerinde durulmuştur.⁴³ Bu çalışmaların sonuçlarına istinaden SARS-CoV-2’nin hali hazırda nöbet riskini artırmadığı düşünülebilir. Ancak COVID-19 enfeksiyonuna sekonder nöbet gelişimi konusunda henüz yeterli derecede veri bulunmamaktadır.

Henüz Multipl Skleroz (MS) dahil nöro-inflamatuar hiçbir süreçle virüsün direkt bağlantısı gösterilememiştir. Ancak hastalık modifiye edici ilaç kullandıkları için bu grup hastaların enfeksiyöz hastalıklara daha yatkın olduğu unutulmamalıdır.⁴⁴ SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu tetiklenen aşırı immün reaksiyon ARDS gibi şiddetli pulmoner komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle virüse bağlı immün cevabın azaltılmasına yönelik olarak tedavide kullanılmak üzere çeşitli immünsüpresan ajanlar araştırılmaktadır. Bu bakımdan da MS tedavisinde kullanılan fingolimod ve interferon beta test aşamasındadır. Henüz hastalık modifiye edici tedavi alan MS hastalarında COVID-19’un nasıl seyir gösterdiğine dair yeterli derecede veri olmadığından, bu tedavilerin devamı önerilmektedir.⁴⁵

Ekstrapiramidal sisteme ait Korona virüs bulgusu henüz bildirilmemiştir. Ancak çalışmalarda SARS-CoV-2 proteinleri ile yaşlanma ile ilişkili yollarda yer alan proteinlerin bir etkileşim içinde olabileceği gösterilmiştir. Daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların anti-viral etkileri olabilir ve COVID-19 tedavisinde zaman içinde yer alabilirler.¹⁴

Periferik Sinir Sistemi ve İskelet Kası Bulguları

Koronavirüslerin akut polinöropati, nöro-inflamatuar ve otoimmün bozukluklara yol açtığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^{14,16} Mao ve ark. çalışmalarında 214 COVID-19

pozitif vakanın %8.9'unda periferik sinir sistemi bulguları (hipoguzi, hiposmi, nevralji) gözlemlenmiştir.²⁶ SARS-CoV-2'ye sekonder Guillain Barre Sendromlu (GBS) vakalar da literatürde bildirilmiştir. İspanya'da iki COVID-19 pozitif vakada Miller Fisher Sendromu ve çoklu kranial sinir tutulumu gözlenmiştir. ABD'de iki vakada oftalmoparezi saptanmıştır.^{14,46-50} COVID-19'a yönelik bir çok aşı çalışması yapılmaktadır. Ancak aşilar ile GBS gibi otoimmün inflamatuvar nöropatilerin gelişebileceği riski de bilinmektedir.⁵¹ Hastalığın tedavisinde kullanılan klorokin ve hidroksiklorokinin önceye ait çalışmalarda miyopati ve nöropatiye neden olabileceği gösterilmiştir.⁵²

Mao ve ark'nın çalışmasında COVID-19 vakalarının %5.1'inde anosmi saptanmıştır ve bu çalışmaya göre tat ve koku bozukluğu en sık gözlenen PSS bulgularıdır.²⁶ İtalyada yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 PCR pozitif olguların %65'inde koku ve tat duyusunda değişiklik gözlenmiş olup bu bulguların kadınlarda daha sık olduğu ve vakaların %11'inde ilk semptom olduğu saptanmıştır.⁵³ 417 vakalık prospektif Avrupa çalışmasında ise vakaların %85.6'sında olfaktör, %88'inde ise gustatuar fonksiyon bozukluğu bulunmuştur.⁵⁴ Altta yatan patogenezin muhtemel sebebi ise olfaktör bulbus başta olmak üzere sinir sisteminin virüs tarafından nöroinvazyonudur.¹⁴

COVID-19 hastalarında miyopati gelişimi ile ilgili yeterli çalışma yoktur.²⁷ İskelet kası tutulum semptomları kas yorgunluğu ve ekstremitte ağrıları olarak bildirilmiştir. Wuhan kohortunda şiddetli COVID-19 vakalarının %10.7'sinde kreatin kinaz (CK) seviyesinde yükselme ile birlikte kas ağrıları gözlenmiştir.²⁶ COVID-19'lu 138 vakalık bir gözlemsel çalışmada ise miyalji %34.8 oranında bulunmuştur.¹⁶ Virüsün primer semptomlarından biri respiratuar bulgular olduğu için özellikle solunum kaslarının tutulumuna neden olabilen Amiotrofik lateral skleroz (ALS) ve çeşitli miyopatiler gibi nöromusküler hastalıklarda semptom ve bulgularda kötüleşme olabilir. Metabolik miyopatilerde rabdomiyoliz meydana gelebilir. Miyasthenia Gravis gibi otoimmün bazı nörolojik hastalıkların virüsün neden olduğu enfeksiyon ile meydana gelebileceği de düşünülmektedir.⁵⁵

Sonuç

COVID-19 hastalığında solunum sistemi bulguları dışında, diğer sistem bulguları da gözlenebilmektedir. Hastalığın başında ve seyrinde çeşitli santral ve periferik sinir sistemi ile iskelet kası semptom ve bulguları da görülebilmektedir. Özellikle şiddetli seyir gösteren vakalarda nörolojik bulguların, hafif seyirli vakalara göre daha ön planda olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca SARS-CoV-2'nin çeşitli mekanizmalarla sebep olabileceği inme gibi vasküler patolojilerin mortalite ve disabilitede artışa sebebiyet verebileceği düşünülerek, hastalığın seyrinde akut gelişebilecek nörolojik semptomlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020; 21: 74. Published online 2020 Mar 26. doi: 10.1186/s12931-020-01338-8
3. 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. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. Rothan HA, Byrreddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
5. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology.* Published online April 28, 2020. Doi: 10.1212/WNL.00000000000009673
6. Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmission. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:191-198. doi: 10.3201/eid2602.190697
7. Swerdlow DL, Finelli L. Preparation for Possible Sustained Transmission of 2019 Novel Coronavirus: Lessons From Previous Epidemics. *JAMA.* 2020;323:1129-1130. doi: 10.1001/jama.2020.1960
8. Gorbaleña AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. 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.
9. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* Published online 2020 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMc2004973
10. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020. doi: 10.1111/joim.13091
11. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)* 2020; 20: 124-127. doi: 10.7861/clinmed.2019-coron.
12. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA* 2020;323(15):1502-1503. doi: 10.1001/jama.2020.2783
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020:1239-1242
14. Vonck K, Garrez I, De Herdt V, Hemelsoet D, Laureys G, Raedt R, et al. Neurological Manifestations and Neuro-Invasive Mechanisms of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2. *Eur J Neurol.* 2020 May 16. doi: 10.1111/ene.14329
15. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists *Stroke & Vascular Neurology* 2020. doi: 10.1136/svn-2020-000382
16. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological Manifestations of COVID-19 and Other Coronavirus Infections: A Systematic Review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 May 15;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921
17. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 303:382:1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
19. Benny R, Khadilkar SV. COVID 19: Neuromuscular manifestations. *Ann Indian Acad Neurol* 2020;23, Suppl S1:40-42. doi: 10.4103/aian.AIAN_309_20
20. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* 2020;9:231. doi: 10.3390/pathogens9030231
21. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol* 2017;25:35-48. doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001
22. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9

23. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019 Dec 20;12:14. doi: 10.3390/v12010014
24. Sepehrinezhad A, Shahbazi A, Negah SS. COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. *J Neurovirol*. 2020 May 16 :1–6. doi: 10.1007/s13365-020-00851-2.
25. To KF, Tong JH, Chan PK, Au FW, Chim SS, Chan KC, et al. Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: an in-situ hybridization study of fatal cases. *J Pathol* 2004;202:157-163. doi: 10.1002/path.1510
26. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Apr: e201127. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
27. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
28. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020 April;413:116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
29. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020;S0889-1591(20)30357-3. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
30. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11:322-325. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9
31. Beyrouti R, Adams Me, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020. doi:10.1136/jnnp-2020-323586
32. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
33. Grau AJ, Urbanek C, Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(12):681-94.
34. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
35. Xu P, Sriramula S, Lazzartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300:804–817. doi.org/10.1152/ajpregu.00222.2010
36. Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett Jr JC, Llorens-Cortes C, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev*. 2019;71:539–570. doi.org/10.1124/pr.118.017129
37. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;14:181:905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
38. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
39. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020; https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187
40. Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, Wang HS, Toh CH, Ng SH. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1919-1923.
41. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N et al. New -onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Multicenter Study *Epilepsia* 2020; doi: 10.1111/epi.16524
42. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, et al. Neurologic Features in Severe SARS -CoV -2 Infection. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2008597
43. Karimi N, Razavi AS, Rouhani S. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2020;22:e102828
44. Willis MD, Robertson NP. Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID -19/SARS -CoV -2 *J Neurol* 2020;267:1567 -1569. doi: 10.1007/s00415-020-09822-3
45. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 Pandemic and the Use of MS Disease-Modifying Therapies. *Mult Scler Relat Disord* . 2020;39:102073. doi: 10.1016/j.msard.2020.102073
46. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barre syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e741. doi: 10.1212/NXI.0000000000000741
47. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barre syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2020. 15. doi: 10.1016/j.neurol.2020.05.003
48. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barre Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases* 2020:e00771. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00771
49. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19:383-384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5
50. Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Manas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020. doi: 10.1212/WNL.00000000000009619
51. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing COVID-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med* 2020;21:382:1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630
52. Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, Mitsumoto H, Hanson M, Shirey E, et al. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. 1987;82:447-455. doi: 10.1016/0002-9343(87)90444-x
53. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS -CoV -2 infection. *Jama* 2020 ; doi:10.1001/jama.2020.6771
54. Lechien JR, Chiesa -Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild -to -moderate forms of the coronavirus disease (COVID -19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; doi: 10.1007/s00405-020 -05965-1
55. International MG/COVID-19 Working Group, Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020;412:116803. doi: 10.1016/j.jns.2020.116803

Yenidoğanlarda COVID-19 COVID-19 in Neonates

Arzu DURSUN

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı; Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara

ÖZ

Aralık 2019 tarihinde Çin’den başlayarak hızla tüm dünyaya yayılan ve pandemiye neden olan COVID-19 tüm yaş gruplarını etkileyebilmekle beraber ileri yaş ve altta yatan hastalığı olan kişilerde daha şiddetli seyretmektedir. Şu ana kadar birçok ülkeden bildirilen verilere göre çocuklarda çok daha hafif seyretmektedir. COVID-19 tanısı alan yenidoğan vakalarının çoğu diğer çocukluk yaş grupları gibi hafif klinik ile seyretmektedir. COVID-19’un esas bulaşma yolu damlacık yolu, direkt temas ve aerosol yol ile dir. Vertikal geçiş yoluyla bulaşma tartışmalı bir konudur. Şu ana kadar birçok COVID-19 tanısı almış gebe bildirilmiştir. Bu gebe kadınlardan doğan bebeklerde yapılan analizler sonucunda vertikal geçiş olabileceğine dair şüpheli sonuçlar bildirilse de henüz vertikal geçiş kanıtlanmamıştır. Vajinal doğumlar sırasında bebeğin, annenin idrar ve gaitasının teması ile ve semptomatik annenin solunum yolu sekresyonlarına maruziyeti ile bulaş olabileceği düşünülmekle beraber doğum şeklinin kararı obstetrik kurallara göre verilmesi önerilmektedir. COVID-19’lu anne bebeğini emzirmek isterse anneye riskler anlatılıp, gerekli koruyucu önlemler alınarak emzirmesi sağlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs, SARS-CoV-2, COVID-19, yenidoğan

ABSTRACT

COVID-19 is a growing pandemic day by day since the first report in Wuhan, China. COVID-19 can affect all age groups however it is generally more severe in advance age and co-existing morbidity. Clinical course in pediatric patients and neonates is generally mild. COVID-19 can be spread by droplet or aerosol transmission. Vertical transmission is a debatable subject. up to now, there is no reported case of vertical transmission. In vaginal delivery transmission of COVID-19 can be seen due to respiratory tract or feces/ urine contact. Mode of delivery should be decided on obstetrical indications. Mothers with COVID-19, should be informed about the risks and benefits of the lactation. If mother with COVID-19 wants to breastfeeding her baby, she should be take necessary precautions to avoid spreading the virus to her infant.

Keywords: Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Neonate, Newborn

Cite this article as: Dursun A. Yenidoğanlarda COVID-19. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:36-41.

Giriş

Aralık 2019 tarihinde Çin’in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinden başlayarak kısa sürede 114 ülkeye yayılan, mart ayına kadar 118000’den fazla kişiyi enfekte ederek 4000’den fazla kişinin ölümüne neden olan yeni tip koronavirüs enfeksiyonu, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak tanımlanmıştır.¹ Ayrıca aynı gün ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından ilk COVID-19 vakasının tespit edildiği bildirilmiştir. Haziran 2020’nin ilk haftasına gelindiğinde tüm dünyadaki tespit edilen vaka sayısı 7 milyona, hayatını kaybedenlerin sayısı ise 400 bine yaklaşmıştır.² Bu yeni tip koronavirüs, daha önceden 6 üyesi tanımlanmış olan koronavirüs ailesinin 7. üyesi olarak kabul edilmiş ve SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) olarak adlandırılmıştır. Aşırı derecede bulaştırıcı ve ölüm oranı yüksek olan bu virüsün

yol açtığı hastalığa da COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) ismi verilmiştir. Daha önceden insanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinen 6 koronavirüs üyesinden dördü (229E, OC43, NL63 ve HKU1) immün sistemi sağlam olan kişilerde soğuk algınlığına neden olurken; 2 üyesi (Severe acute respiratory syndrome coronavirus – SARS-CoV – ve Middle East respiratory syndrome coronavirus – MERS-CoV) geçmiş tarihte salgına yol açan şiddetli pnömoniye neden olmaktadır. Mevcut veriler mikroorganizmanın esas bulaşma yolunun damlacık yolu, direkt temas ve aerosol yol ile olduğunu göstermektedir. Ayrıca mikroorganizmanın gaitada tespit edilmesi nedeniyle fekal oral yol ile de bulaşma ihtimalinin olduğu da düşünülmektedir. Maternal-fetal vertikal geçiş olduğu da düşünülmektedir. Maternal-fetal vertikal geçiş şüpheli olmakla beraber henüz kanıtlanmamıştır. İnkübasyon

periyodu 1-14 (ortalama 5,2) gün olan COVID-19'da hastalık asemptomatik olabileceği gibi ağır solunum yetmezliği ile de seyredebilmektedir. Majör belirtiler ateş, kuru öksürük ve halsizliktir. Bazı hastalarda burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu belirtileri de bulunmaktadır. Ayrıca abdominal ağrı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar da eşlik edebilmektedir.³

SARS-CoV-2, tüm yaş gruplarını enfekte edebilmekle beraber ileri yaş ve altta yatan hastalığı olan kişilerde daha şiddetli seyretmektedir. Şu ana kadar birçok ülkeden bildirilen verilere göre çocuklarda çok daha hafif seyretmektedir. Ancak bir günlük yenidoğan da dahil olmak üzere her yaş grubundan çocuk bu virüs ile enfekte olabilmektedir. Çocuklarda klinik tablo, erişkin hastalara göre daha hafif seyretmektedir. Çocuklarda her iki cinsiyeti de aynı oranda etkilediği görülmektedir. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun mortalitesi de şu ana kadar erişkinlere göre çok daha düşük oranlardadır.⁴ Dong ve arkadaşlarının Çin'den bildirdiği, Ocak 2020 ile Şubat 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısı alan 2135 çocuğun verilerinin bildirildiği çalışmada kliniği şiddetli ve kritik vakalar %5,8 ve hayatını kaybeden çocuk sayısı bir olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki erkek çocuk oranı %56,6 olarak bildirilmiştir.⁴ Aralık ayında Çin'den başlayarak tüm dünyayı etkileyen bu salgında çocuklar ve yenidoğanlar korkulduğu kadar etkilenmedi. Çocuklarda COVID-19 neden daha hafif seyrettiğine dair birçok teori mevcuttur: Koronavirüs reseptörü olan ACE2'nin doku dağılımı, matüritesi ve bağlanma yeteneğinin farklı olabilir mi? ACE2 dışında henüz keşfedilmemiş başka bir reseptör veya ko-reseptör olabilir mi? Çocukların immatür olan solunum yolu hücrelerinde bu reseptörler daha az eksprese ediliyor olabilir mi? Çocuklardaki immatür lenfositler sitokin fırtınası oluşturmuyor ve acaba bu nedenle mortalite daha düşük olabilir mi? Çocuklar en sık grip nedenlerinden biri olan diğer tip koronavirüslere bağlı gribi çok sık geçiriyor da bunlara karşı oluşan antikollar çocukları SARS-CoV-2'ye karşı koruyor olabilir mi? Ancak bu teorilerin hiçbirisi henüz kanıtlanmamıştır.

Hastalığı şiddetli geçiren çocukların daha çok bir yaş altında olduğu, bu çocukların da iyileşme oranlarının erişkinlere oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Genel olarak tüm nedenlere bağlı ölümlere bakıldığında bir yaş altındaki ölümlerin yarısından fazlasının yenidoğan döneminde olduğu bilinmektedir. Yenidoğan dönemi çocukluk çağıının en hassas dönemidir ve immün sistemleri özellikle prematüre doğanlarda daha fazla olmak üzere tam gelişmemiştir. Bu nedenle pandeminin ilk dönemlerinde COVID-19'un yenidoğanlardaki seyri merak ve endişe konusu olmuş, ancak süreç ilerledikçe yenidoğanların korkulduğu kadar etkilenmediği görülmüştür. Ülkemizden ikisi yenidoğan olmak üzere 117 COVID-19 saptanan çocuğun değerlendirildiği çalışmada mortalite oranı %0 olarak bildirilmiştir.⁵ Mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ağır enfekte yenidoğan literatürde çok az bildirilmiştir; bildirilen vakaların çoğunda da prematürite, asfiksi veya COVID-19

dışı sepsis gibi ko-morbiditeler eşlik etmektedir. Literatürde COVID-19 tanısı alan birçok gebe bildirilmiş olmakla beraber henüz vertikal geçiş veya anne sütü ile geçiş kanıtlanamamıştır. Çin'den yapılan bir çalışmada COVID-19 tanısı alan annelerden doğan altı yenidoğan bebekte amniotik sıvı, kord kanı, boğaz sürüntüsü ve anne sütü analizlerinin hiçbirinde SARS-CoV-2 saptanmadığı bildirilmiştir.⁶ Yakın bir zamanda bildirilen bir çalışmada SARS-CoV-2 pozitif anneden doğan bebekte postnatal 2. saatte saptanan IgM düzeyleri postnatal 14. günde hala yüksek olarak saptanmıştır ve yazarlar bunu vertikal geçişin kanıtı olarak speküle etmişlerdir. Ancak bebeğin asemptomatik olması, PCR sonuçlarının negatif olması, sadece IgM pozitifliğinin yeterli olmayacağı ve yanlış pozitiflik ihtimalinin yüksek olması bu teoriyi zayıflatmaktadır.⁷ Costa ve arkadaşları doğumdan 8 gün önce COVID-19 saptanan bir gebe ve 35. gestasyon haftasında fetal distres nedeniyle doğan bebekten yapılan testlerde plasenta, kord kanı ve anne sütü örneklerinde viral RNA'yı saptadıklarını bildirmişlerdir. Bebeğe SARS-CoV-2 saptanmamış, semptom ortaya çıkmamış, bebeğe anne sütü verilmemiştir. Yazarlar maternal bulaşın anne sütü aracılığıyla da olabileceğini speküle ederek anne sütü verilmeden önce virus RNA'sı açısından test yapılabileceğini belirtmişlerdir.⁸ Anne sütü aracılığıyla geçiş olmasa bile enfekte annenin solunum yollarındaki mikroorganizma emzirme sırasında damlacık yolu ile yenidoğan bebeğe geçebilmektedir. COVID-19 tanısı alan 32 gebenin 11'inin plasental veya membran örneklerini inceledikleri bir çalışmada 3 gebede örneklerde SARS-CoV-2 saptanmıştır. Bu annelerin bebeklerinin hiçbirinde semptom gelişmemiş ve virüs saptanmamıştır.⁹ Vertikal geçiş kanıtlanmadığı gibi şu ana kadar koronavirüsün teratojen etkiye sahip olduğunun da bir kanıtı bildirilmemiştir.

Yenidoğan doktorları tarafından COVID-19 ile enfekte anneden doğan, bakımı enfekte bakıcı tarafından sağlanan veya enfekte kişi ile teması olan yenidoğan bebekler dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Bulaşma Yolları

- Esas bulaşma yolu damlacık yolu, direkt temas ve aerosol yol ilelerdir. Fekal oral yol ile de bulaşma ihtimalinin olduğu da düşünülmektedir,
- Vertikal geçiş yoluyla bulaşabilir. Ancak henüz vertikal geçiş veya anne sütü ile geçiş kanıtlanamamıştır,
- Vajinal doğumlarda gaita ve idrar aracılığı ile perinatal temas yoluyla bulaşabilir,
- Asemptomatik veya semptomatik hasta anneden doğumdan sonra yakın temas yoluyla bulaşabilir,
- Enfekte aile bireylerinden veya bakıcıdan ev içi temas yoluyla geçebilir, bebeği ziyarete gelen kişilerden.^{3,10}

Klinik

- Enfekte yenidoğanlar ve çocuklar asemptomatik olabileceği gibi ağır solunum sıkıntısı bulgularıyla da presente olabilir.
- Klinik özgül değildir. Diğer birçok enfeksiyon ajanlarının neden olduğu hastalıklarda görülebilen belirtiler görülebilir.
- Genel durum bozukluğu, uykuya eğilim görülebilir.
- Hipertermi/ısı instabilitesi, takipne, taşikardi görülebilir.
- Burun tıkanıklığı, burun akıntısı, boğaz ağrısı görülebilir.
- Hırıltılı solunum, burun kanadı solunumu, apne, öksürük, siyanoz görülebilir.
- Literatürde solunum desteği ihtiyacı olan çok az yenidoğan bildirilmiştir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan vakaların çoğu prematürite, asfiksi veya COVID-19 dışı sepsis gibi komorbiditesi olan yenidoğanlardır.
- Kusma, ishal, batin distansiyonu, karın ağrısı. Kusma ve kanlı kaka ile presnte olan bir yenidoğan vakasında rektal 'swab' incelemesinde SARS-CoV-2 pozitif sonuçlanmıştır.^{4,10-12}

Vaka Tanımı

- **Şüpheli vaka:** Doğumdan 14 gün önce ve postnatal 28 günlük dönemde COVID-19 tanısı olan anneden doğan bebek. Ailede, bebeğe bakım verenlerde, ziyaretçilerde, bebeğe bakan hastane personeline COVID19 enfeksiyonu varlığı. Pnömoni tanısı ile yatırılan yenidoğanlarda etyolojik ajan spektrumu çok geniş olduğu için şüpheli vaka olarak değerlendirmek için çok seçici olmak gerekir. Lenfopeni veya akciğer grafisinde tipik bulgu olan bebekler şüpheli vaka olarak değerlendirilebilir.
- **Kesin COVID-19:** Solunum yolu veya kan örneğinde COVID-19 PCR pozitifliği.

Laboratuvar

- **RT-PCR (Real-Time PCR):** Tanıda altın standarttır. Çoklu yerlerden örnek alınması tercih edilmeli (nazofarinks-orofarinks sürüntü/aspirat, balgam, endotrakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj örnek alınabilecek yerlerdir). Nozofaringeal sürüntü en sık kullanılan örnek olmakla beraber pozitiflik oranı %50'nin altındadır. Kuvvetle şüpheli vakalarda test sonucu negatif gelse bile 24 saat arayla tekrar örnek gönderilmesi düşünülmelidir.
- **Tam kan sayımı:** Normal, lökopeni, lenfopeni, hafif trombositopeni olabilir.
- **Biyokimya:** CK, ALT, AST, ALP, LDH artışı olabilir.
- **Akut faz reaktanları:** CRP, prokalsitonin. Genelde normal sınırlardadır.
- **Görüntüleme yöntemleri:** Ön arka akciğer grafisinde pnömoni bulguları, batin grafisinde ise ileus bulguları

görülebilir. Sensitivite ve spesifitesinin düşük olması, radyasyon yükünün fazla olması nedeniyle torax CT, sadece klinik olarak endike ise çekilmelidir.^{6,10}

Tedavi

- COVID-19 hastalığının etkili bir tedavisi henüz yoktur. İlaç kullanımı konusunda T.C Sağlık Bakanlığının güncel önerileri izlenmelidir (Tablo 1).
- Ana tedavi destekleyici tedavidir: Oksijen tedavisi, sıvı-elektrolit tedavisi, total parenteral nutrisyon desteği, ileri hava yolu uygulanması ve mekanik ventilasyon desteği (ekshalasyon filtresi ile invaziv/noninvaziv). ARDS

Tablo 1. Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı, 3 Haziran 2020.¹⁴

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
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
Veya 15 yaşından büyük çocuklarda		
Favipiravir 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 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.

NOT: İnfluenza mevsimi geçtiği ve COVID-19'a bir etkinliği gösterilmediği için oseltamivirin ampirik tedavide kullanılması önerilmez. sadece influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Favipiravir influenza etkilili olduğu için, bu ajanın kullanıldığı hastalarda, influenza tanısı doğrulansa bile oseltamivir eklenmesi gerekmez.

¹ Hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hasta bu açıdan, gereğinde EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde hidroksiklorokin önceden dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir.

² 14 günden küçük yenidoğanlarda lopinavir ve ritonavirin güvenlik, etkinlik ve farmakokinetik profilleri belirlenmemiştir. 14 günden küçük yenidoğanlarda, özellikle preterm yenidoğanlarda, lopinavir / ritonavir oral çözeltisinin kullanımı ile propilen glükol toksisitesi geliştirme riski vardır. Oral çözelti etanol ve propilen glükol içerir; etanol propilen glükol metabolizmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Oral solüsyonun kullanımını takiben erken doğan bebeklerde pazarlama sonrası raporlar arasında kardiyotoksikite (tam AV bloğu, bradikardi, kardiyomiopati), laktik asidoz, santral sinir sistemi depresyonu, solunumsal komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği ve ölüm bulunur. Oral çözelti, bebek yakından izlenmedikçe ve yararlar açıkça riske ağır basmadıkça, doğum sonrası 14 günden küçük tam dönem yenidoğan veya doğum tarihinden sonraki 14 güne kadar erken doğum yenidoğanları dahil olmak üzere hemen doğum sonrası dönemde kullanılmamalıdır. Günde bir kez dozlama (oral çözelti veya tabletler), 18 yaşından küçük çocuklar için onaylanmış bir rejim değildir.

varlığında surfaktan uygulaması, inhale nitrik oksit, yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon, renal replasman tedavisi, ECMO faydalı olabilir.

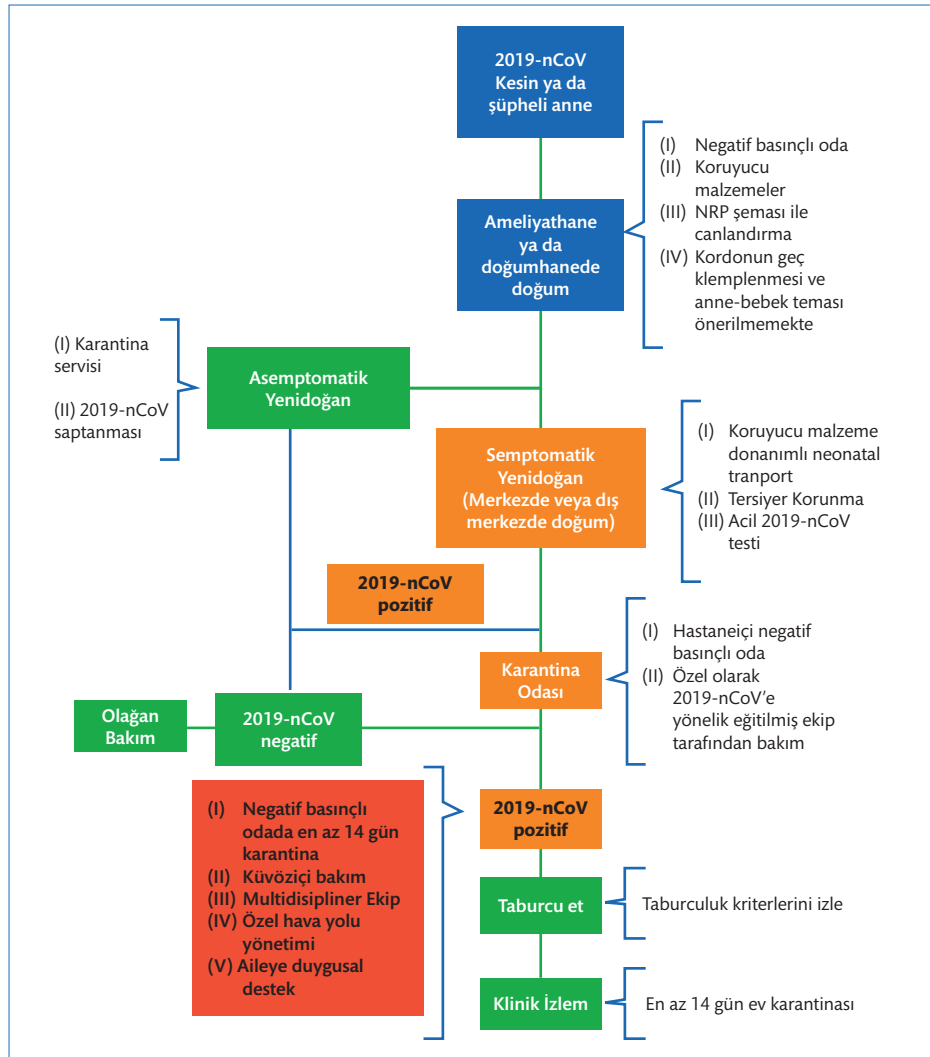
- <14 gün olan yenidoğanlarda farmakokinetik, etkinlik ve güvenlik bilgisi olmadığı için Lopinavir ve ritonavirin verilmemesi önerilir.
- Ampirik antibiyotik tedavisinden kaçınmak gerekir.
- 6 yaş altı çocuklarda hidroksiklorokin sülfatın kullanım onayı yoktur. Kullanılacak ise “Bilgilendirilmiş Onam Formu” doldurulmalıdır.

Doğum

- Anne şüpheli veya kesin enfekte ise; doğum şeklinin ne olacağı konusunda net bir öneri bulunmamaktadır. Sezaryenin normal doğuma göre bulaş riskini azalttığını gösteren bir veri yoktur. Normal doğumda bulaş riskinin daha fazla olacağı endişesi bulunmakla beraber doğum, izolasyon şartlarını sağlayan ve mümkünse negatif basınçlı

bir odada gerçekleştirilmelidir. Doğum odasında mümkün olan en az sayıda sağlık personeli olmalı ve kişisel koruyucu ekipmanlar (bone, gözlük, eldiven, N95 maske) kullanılmalıdır. Bu koruyucu ekipmanlar hem maternal virüs aerosollerine hem de yenidoğan resüsitasyonları (balon-maske ventilasyon, entübasyon, aspirasyon, >2lt/dk akımdaki oksijen, CPAP ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon) sırasında ortaya çıkabilecek potansiyel yenidoğana ait aerosollere karşı kullanılmalıdır. Bu tür işlemlerde sağlık personeline aerosol yol ile bulaş riskinin yüksek olduğu, SARS-CoV-2 nin havada 3 saatten fazla kalabildiği ve 2 metreden fazla yayılabildiği belirtilmektedir.

- Türk Neonatoloji derneği tarafından perinatal geçişi azaltmak için kordun geç klemplenmemesi önerilmektedir. Günümüzde transplasental viral geçiş net olmadığı için Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) geç kord klempleme ile ilgili her merkezin kendi uygulamasını önermektedir. Anne-bebek teması olmaksızın mümkün olan en az sayıda sağlık personeli ile doğum gerçekleştirilmesi önerilmekle beraber AAP tarafından, eğer annenin maske takması



Şekil 1. Şüpheli veya Kesinleşmiş COVID-19 Enfeksiyonunda Perinatal ve Neonatal Yaklaşım Şeması.¹⁰

da dahil olmak üzere tüm enfeksiyon kontrol önlemleri alındıysa, geç kord klemplenme sırasında annenin bebeğini kucağında tutulabileceği belirtilmektedir.

- Perinatal geçişi ekarte etmek için nazofaringeal, boğaz veya gaita örneğinde moleküler testin (RT-PCR) yaşamın ilk 24 saatinde alınması, bu testin 24 saat sonra tekrarlanması önerilir. Numune alan kişiler (aspirasyon, bronkoskopi ve bronkoskopik işlemler, entübasyon, solunum yolu numunesi) tek kullanımlık su geçirmez önlük, N95 maske, gözlük/göz koruyucu, eldiven kullanmalıdır. Eldiven öncesi ve sonrası mutlaka el hijyeni sağlanmalıdır. Tulum, bone, ayak koruyucu hasta bazında karar alınarak, özellikle hastanın vücut sıvı ve sekresyonları ile yoğun bir şekilde temasın olabileceği durumlarda kullanılabilir.
- Vajinal doğumlar sırasında bebeğin, annenin idrar ve gaitasının teması ile ve semptomatik annenin solunum yolu sekresyonlarına maruziyeti ile bulaş olabilir. AAP, cilt yüzeyinde potansiyel olarak bulunabilecek virüslerin uzaklaştırılması için doğumdan sonra bebeğin yıkanmasını önermektedir. Bebeğin genel durumu iyi olsa bile, diğer bebeklerden ayrı bir alanda takip edilmelidir. Mümkünse bu vakalar için ayrılmış olan transport küvözü ile doğumhane içindeki izolasyon odasına taşınmalıdır. Bebek daha önceden belirlenmiş ekip tarafından izolasyon odasına alınarak NRP basamakları uygulanmalı ve “Şüpheli veya Kesinleşmiş COVID-19 Enfeksiyonunda Perinatal ve Neonatal Yaklaşım Şeması” (Şekil 1) izlenmelidir. Bebek radyant ısıtıcı altında değerlendirilir ve stabilize edilerek hızlıca küvöze alınır.
- Yoğun Bakım Ünitesine yatması gereken bebeklerin transportu şüpheli/kesin vakalar için ayrılmış transport küvözü ile sağlanmalıdır. Transportu sağlayan ve bakım veren personel standart önlemlere ek olarak temas ve damlacık izolasyonu önlemleri almalıdır. Tüm şüpheli ve kesin pozitif yenidoğanlar izole edilerek diğer bebeklerden ayrı yerlerde bakımları sağlanmalıdır. İdeal olarak her bir odanın negatif basınçlı ayrı bir havalandırma sistemi olmalıdır. Bebekler küvözde izlenmeli, açık yataktan kaçınılmalıdır. Ziyaretçiye izin verilmemelidir. Yoğun bakım ünitelerinde kohortlamayı yaparken şüpheli vakalarla kesin vakaların da ayrı bölümlerde izole edilmeleri ve özellikle her şüpheli vakanın mümkünse tekli odalarda izlenmesi önerilmektedir. COVID-19 testi negatif çıkan şüpheli vakalar vakit kaybedilmeden başka servise alınmalıdır. COVID-19 testi pozitif çıkan vakalar 48-72 saat ara ile alınan iki ardışık test negatif gelmeden taburcu edilmemelidir.^{10,11,13}

COVID-19 Tanısı Alan Anne ile Bebeği Aynı Odada Kalabilir Mi?

Tartışmalı bir konudur. COVID-19’lu annelerin bebeklerinin

birçoğu kliniği iyi bir şekilde doğmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi, bebeğin enfekte olma olasılığını en aza indirmeye açısından en güvenli eylem yolun, anne ve bebeği en azından geçici olarak ayırmak olduğunu belirtmektedir. Bu yaklaşım, annenin daha az bulaşıcı hale gelmesi için zaman sağlayabilir. Sağlıklı doğan bebeklerin anneden geçici olarak ayrılması planlandığında bu bebeklerin diğer etkilenmemiş bebeklerden ayrı bir yerde tutulması gerekmektedir. Ayrıca bu bebeklerin bakımını sağlayacak olan sağlık personelin tümünün önlük, eldiven, cerrahi maske ve göz koruyucu (gözlük veya yüz siperliği) kullanması gerekmektedir. Eğer verilen aydınlatılmış bilgilere rağmen anne bebeğinin kendi odasında kalmasını isterse veya hastanede bebeğin ayrı bir yerde tutularak bakımının verilmesi imkansız ise bebeğin postnatal SARS-CoV-2 enfeksiyonu kapması riskini minimize etmek için tüm önlemler alınmalıdır. Anne mümkün olduğu her an bebeğinden yaklaşık 2 metre uzakta kalmalıdır. Eğer mümkünse bebeğin bakımını enfekte olmayan bir bakıcı üstlenmelidir. Eğer anne bebeğine bakım verecekse ellerini yıkamalı ve maskesini takmalıdır.¹³

Anne Sütü

- WHO ve CDC; korunma önlemleri alındıktan sonra annenin bebeğini emzirebileceğini veya bebeğe sağılmış süt verilebileceğini bildirmektedir.
- Annenin ve bebeğin klinik durumu uygunsa “annenin bebeğini emzirmesi” için veya “sağılmış sütün” bebeğe verilmesi için aile ile görüşülerek karar verilir.
- Anne sütünün sağılması ve transportu sırasında kontamine olma olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Anne sütü analizi yapılabilen merkezlerde anne sütünden COVID-19 PCR çalışılıp PCR negatifse bebekler anne sütü ile beslenmesi düşünülebilir. Doğrulanmış veya olası COVID-19 enfeksiyonu olan annelerde bebeğine anne sütünü vermeyi tercih etmez ise laktasyonun devamı için düzenli olarak süt sağılmaya devam edilmelidir. Sütünü sağlayacak anneye özel süt sağma ekipmanı temin edilmelidir. Ekipmanlar hastane enfeksiyon kontrol komitesi tarafından belirlenen temizlik prosedürü doğrultusunda, özel olarak ayrılmış farklı bir alanda temizlenmelidir. Sağılmış anne sütü bebeğe enfekte olmayan bir bakıcı tarafından verilmelidir.
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün 25/03/2020 tarihli yazısı, daha sonra revize edilerek 08/04/2020 tarihinde tekrar düzenlendi. WHO ve CDC önerileri doğrultusunda, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün yazısı gereği ve Türk Neonatoloji Derneğimizin yer aldığı her iki webinardaki paylaşılan görüşler doğrultusunda anne ile görüşerek ve gerekli bilgilendirmeler yapıldıktan sonra aşağıdaki 3 seçenek sunularak karar emzirme ve/veya anne sütünü verme kararı anneye bırakılır.

- 1) Eğer anne bebeğini emzirmeye karar verirse, el hijyeni sağlandıktan sonra cerrahi mask takarak verebilir.
 - 2) Eğer sütünü sağarak vermek isterse, el hijyeni sağlandıktan sonra cerrahi maske takarak sağma işlemini gerçekleştirir.
 - 3) Şüpheli veya kesin COVID-19 enfeksiyonu olan anneler, sütlerini bebeklerine vermeyi tercih etmezler ise süt üretiminin devamı için süt sağılmaya devam edilebilir.
- Anne bebeğini emzirirken cerrahi maske takmalı, N95 ventilli maske takmamalıdır; çünkü ekshalasyon sırasında mevcut ventilden ortama ve bebeğine mikroorganizmayı bulaştırabilir. Anne bebeğini emzirirken cerrahi maske dışında genel hijyen önlemlerini almalı, ellerini yıkamalıdır. Eve taburcu olan COVID-19 pozitif anne ne zamana kadar bu kurallar çerçevesinde bebeğini emzirmeye devam etmelidir? AAP önerilerine göre: annenin ateş düşürücü almadan en az 72 saat ateşi olmamalı ve ilk semptom görülme tarihinden itibaren en az 10 gün geçmiş olmalı (veya obstetrik tarama sırasında saptanan asemptomatik anne ise testin pozitif saptandığı tarihten en az 10 gün geçmiş olmalı) veya en az 24 saat ara ile alınan iki ardışık test negatif sonuçlanmalıdır.
 - Şüpheli veya kesin vakalarda anne sütü kullanımı için hazırlanmış aydınlatılmış onam formları alınarak dosyaya eklenmelidir.^{10,13}

Taburculuk Kriterleri

- Şüpheli annenin ve bebeğin PCR testi negatif gelirse ve bebek asemptomatik ise anne yanına verilebilir.
- Aşağıdaki kriterlerde bebek evde en az 2 hafta karantina uygulanacak şekilde taburcu edilebilir (Taburcu edildiğinde bebeğe evde bakacak enfekte olmayan bakıcı olmadığı durumlarda bireysel karar ile taburculuk ertelenebilir).
- Bebek asemptomatik ancak annenin COVID-19 PCR testi pozitif gelir ise; bebekten 24 saat ara ile 2 kez gönderilen üst hava yolu örneklerinin ikisinde de PCR negatif gelirse.
- Bebekte hafif semptomatik enfeksiyon varlığında; üç günden uzun süredir ateşi olmayan, şikayetleri düzelen ve 24 saat ara ile 2 kez gönderilen üst hava yolu örneklerinin ikisinde de PCR negatif gelirse;
- Bebeğin ciddi semptomatik enfeksiyon bulguları var ise; Akciğer grafisinde inflamasyon bulguları kaybolmuş, üç günden uzun süredir ateşi olmayan, bulguları düzelen ve 24 saat ara ile 2 kez gönderilen üst hava yolu örneklerinin ikisinde de PCR negatif gelirse.

- Bebeğin taburculuğu başka nedenlerle uzayacak olursa anne aşağıdaki CDC önerileri gerçekleşene kadar ziyarete alınmaz:

- Antipiretik almaksızın ateşin gerilemesi,
- Hastalık belirtilerinin iyileşmesi,
- 24 saat aryla alınmış en az iki PCR negatifliği.¹⁰

COVID-19 ile bilgiler çok hızlı olarak artmakta ve bazı bilgiler yapılan araştırmaların ışığında değişebilmektedir. Bu yazıda yer alan öneriler mevcut kaynaklara göre hazırlanmış, kanıt değeri yüksek olmayan önerilerdir.

Kaynaklar

1. <https://www.who.int/dgF/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
3. Lu Q, Shi Y.J. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. Med Virol. 2020 Mar 1;10.1002/jmv.25740. doi: 10.1002/jmv.25740.
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020 Mar 16. pii: e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702.
5. Tezer H, Demirdağ TB. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. Turk J Med Sci, 50, (2020), 592-603
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet. 2020.
7. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
8. Costa S, Posteraro B, Marchetti S, Tamburrini E, Carducci B, Lanzone A et al. Excretion of Sars-Cov-2 in human breastmilk samples. Clin Microbiol Infect. 2020 Jun 2 doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.027
9. Christina A. Penfield, Sara G. Brubaker, Meghana A. Limaye, Jennifer Lighter, Adam J. Ratner, Kristen M. Thomas et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 May 8: 100133. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133
10. COVID-19 enfeksiyonu veya şüphesi olan yenidoğan bebeklere neonatal ve perinatal dönemde yaklaşım önerileri. Türk Neonatoloji Derneği. Rev2, 23.03.2020. <https://www.neonatology.org.tr/storage/2020/04/Untitled-attachment-00052.pdf>
11. Amartya S, Corr TE, Gandhi CK, Glass KM, Kresch MJ, Muijsce DJ et al. Management of newborns exposed to mothers with confirmed or suspected COVID-19. J Perinatol. 2020 May 21: 1-10. doi: 10.1038/s41372-020-0695-0
12. Wang J, Wang D, Chen GC, Tao XW, Zeng LK. SARS-CoV-2 infection with gastrointestinal symptoms as the first manifestation in neonate. Chin J Contemp Pediatr. 2020;22:211-4
13. American Academy of Pediatrics Management of infants born to mothers with confirmed and suspected COVID-19. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>
14. Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı, 3 Haziran 2020. file:///E:/COVID-19/COVID-19_REHBERI_COÇUK_HASTA_YONETIMI_VE_TEDAVI%20SB%203Hzn.pdf

SARS-CoV-2 Aşı Çalışmaları SARS-CoV-2 Vaccine Researches

Semra GÜNGÖR¹, Emel ÖRÜN²

¹Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Medikal Park Ankara Hastanesi, Ankara

²Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Liv Hospital, Ankara

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi 31 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. Hastalık etkeni tanımlandıktan sonra etken, 'Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu korona virüs 2' (SARS-CoV-2), yol açtığı hastalık "Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)" olarak isimlendirilmiştir. Vaka sayıları hızla artarak tüm dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edilmiştir. SARS-CoV-2 büyük, pozitif polariteli, tek zincirli, zarflı, polimorfik bir RNA virüsüdür. Spike (S) proteini virüsün en değişken bölgesi olup, konak hücrede anjiotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanma, membran füzyonu, konak hücre tropizminin belirlenmesini sağlar ve konak spesifitesi, hastalığın yayılımı ve insan nötralizan antikor gelişimi ile ilişkilidir. Yüzey glikoproteinleri aşı geliştirmede en önemli hedeflerdir. Yeni coronavirusun tüm dünyada salgına sebep olması, hızlı yayılması, mortalite oranının yüksek olması, tam etkin tedavinin henüz olmaması nedeni ile tedavilerden daha uygun maliyetli ve küresel sağlığın korunması için aşının ivedilikle bulunma çalışmalarını tetiklemiştir. DSÖ'nün açıklamasına göre 2 Haziran 2020 tarihi itibarı ile klinik aşamada (faz 1, 2 ve 2/3 aşamalarında) 10, preklinik aşamada 123 SARS-CoV-2 aşı adayları bulunmaktadır. Aşı geliştirmedeki amaç hastalığın şiddetini, virüsün bulaşımı ve gelecekteki hastalık yükünü azaltmaktır. Daha önce yapılan diğer koronavirüs aşı çalışmaları SARS-CoV-2 aşı çalışmalarına aşı geliştirme sürecinde öncü ve zaman kazandırıcı olması beklenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs hastalığı-19, ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu-korona virüs-2, aşı geliştirme, klinik araştırmalar

ABSTRACT

On December 31, 2019, the World Health Organization (WHO) China Country Office reported pneumonia cases of unknown etiology in Wuhan, China, Hubei Province. After the virus agent was identified, the agent of the disease was named as "Severe acute respiratory failure syndrome corona virus 2" (SARS-CoV-2), the name of the disease caused by Corona virus disease 2019 (COVID-19). The number of cases increased rapidly and spread all over the world and was declared as a pandemic by WHO on March 11, 2020. SARS-CoV-2 is a big, positive-sense, single chain, enveloped, polymorphic RNA virus. Spike (S) protein, the most variable region of the virus, allows binding to the host cell angiotensin converting enzyme-2 receptor, membrane fusion, determination of host cell tropism and associated with host specificity, spreading and human neutralizing antibody development. Surface glycoproteins are the most important target in vaccine development.

Since the new coronavirus caused epidemic worldwide, spread rapidly, has high mortality rate, and not yet found a fully effective treatment, it has triggered the efforts to find vaccine more cost-effectively than the treatments and to protect global health. According to the WHO statement, as of June 2, 2020, there are 10 candidates for SARS-CoV-2 vaccine at the clinical stage (phase 1, 2, 2/3 stage) and 123 in the preclinical stage. The aim of vaccine development is to reduce the severity of the disease, transmission of the virus and the burden of future disease. Other previous coronavirus vaccine studies are expected to be pioneering and time-saving for SARS-CoV-2 vaccine studies in the vaccine development process.

Keywords: Corona virus disease 2019, severe acute respiratory failure syndrome-corona virus 2, vaccine development, clinical researches

Cite this article as: Güngör S, Örün E. SARS-CoV-2 Aşı Çalışmaları. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:42-47.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi tarafından 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirimi yapılmıştır. Vaka sayıları hızla artarak tüm dünyaya yayılmış ve yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmıştır.¹ 7 Ocak 2020'de hastalık etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Korona virus

(2019-nCoV) olduğu bildirilmiştir. Hastalık etkeni, 'Ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu korona virüs 2' (SARS-CoV-2), yol açtığı hastalığın adı "Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19)" olarak isimlendirilmiştir.² Etkenin genetik sekansı 11 Şubat 2020'de belirlenmiştir.³ DSÖ 30 Ocak 2020'de COVID-19 salgını "uluslararası boyutta halk sağlığı acil

durumu” olduğunu duyurmuş ardından Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakaların görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020’de pandemi ilan etmiştir.^{4,5} Haziran 2, 2020 itibari ile SARS-CoV-2 tüm dünyada 6.194.533 insanı enfekte etmiş ve dünya üzerinde 376.320 kişinin ölümüne sebep olmuştur.⁶

Koronavirüslerin virolojik yapısı ve özellikleri

Koronavirüs ailesi letovirinae ve orthocoronavirinae olmak üzere 2 alt gruptan oluşur. Ortokoronavirüsler alfa, beta, gama ve delta tiplerini içerir. Koronavirüsler sık görülen insan patojenleri olup 2 tip alfa (229E and NL63) ve 2 tip beta korona virüs (OC43 and HKU1) insanlarda soğuk algınlığı yapar. İnsanlar için daha patojenik olan korona virüsler (SARS-CoV, MERS-CoV ve şimdiki SARS-CoV-2) beta koronavirüsdür. SARS-CoV-2 beta korona virüs tip 2b alt grubunda yer almaktadır.⁷

SARS-CoV-2 büyük (30+kb), pozitif polariteli, tek zincirli, zarflı, polimorfik bir RNA virusüdür. Genetik materyalini çevreleyen protein kılıf dışında glikoprotein yapısında spike denen uzantılarla kaplıdır. RNA, genomun yaklaşık üçte ikisi tarafından kodlanan replikaz ekspresyonunu sağlayan bir 5’ şapka ve 3’ poli kuyruk yapısından oluşur. Genomun diğer üçte birlik kısmı yapısal ve yardımcı proteinleri kodlar. Replikaz 2 poliprotein (pp1a ve pp1ab) olarak eksprese edilir ve bunlar 16 adet yapısal olmayan proteini oluşturur. Bu yapısal olmayan proteinler konak hücre içindeki replikaz-transkriptaz kompleksinde toplanıp antisense genom, yeni viral genom ve mRNA olarak görev yapan subgenomik RNA’yı üretir. Sonrasında yapısal proteinler olan spike (S) proteini, matrix (M) proteini, zarf proteini (E) üretilir, endoplazmik retikuluma gönderilir ve endoplazmik retikulum-golgi ara kompartmanında salgısal aşamaya girer. RNA genomu nükleoprotein ile birleşir ve virüs partikülleri oluşur. Viriyonlar hücre yüzeyine taşınır ve egzositoza uğrar.

S proteini SARS-CoV’un en değişken bölgesi olup konak hücrede anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanma, membran füzyonu ve konak hücre tropizminin belirlenmesini sağlar ve konak spesifitesi, hastalığın yayılımı ve insan nötralizan antikor gelişimi ile ilişkilidir.⁸ *S proteini* hücre-kaynaklı proteaz tarafından S1 ve S2 olarak ayrışır. S1 bölgesi NTD (N terminal domain) ve reseptör bağlanma domaininden (RBD) oluşup reseptör bağlanmasından sorumludur. S2 bölgesi hücre zarı füzyonundan sorumludur ve konak transmembran serin proteazı-2 (TMPRSS-2) tarafından aktive olur.⁹ *M proteini* viriyonun şekillenmesi, virüs salınımı, nükleokapsid proteininin stabilizasyonu, nükleokapsid-RNA kompleksi oluşumu ve devamının sağlanması ve IFN-beta yolağının aktivasyonunu sağlar. *E proteini* viral parçaların biraraya getirilmesi ve virüs salınımını sağlar. *N proteini* ise viriyonun şekillenmesi, virüs salınımı ve IFN antagonisti olan hemagglütinin esteraz proteinin sialik asit içeren reseptörlere tutunmasını sağlar. Konak hücrede üretilen SARS-CoV-2 viriyonları enfeksiyon döngüsünü devam ettirmek üzere konak hücreden egzositoz yoluyla çevreye salınır.

Antijen sunan hücrelerle karşılaşan virüs antijenleri sitokin salınımını uyarak proenflamatuvar yanıtı tetikler.¹⁰

Aşının Önemi ve Aşamalar

SARS-CoV-2 tüm dünyada salgına sebep olması, hızlı yayılması, mortalite oranının yüksek olması, tam etkin tedavinin henüz olmaması ve küresel sağlığın korunması için ivedilikle tedavilerden daha uygun maliyetli bir aşının bulunma çalışmalarına hız verilmiştir. Tüm dünyada aşı geliştirme çabaları tüm hızıyla sürdürülmektedir.^{11,12}

Aşı geliştirmede öncelikle keşif ve klinik öncesi çalışmalarda laboratuvar ve hayvan deneyleri ile virüs ve antijenler tanımlanmakta, aşı konsepti oluşturulmakta, hücre kültürleri ve hayvanlarda aşı etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmektedir. Bu aşamadan sonra klinik çalışmalar başlamakta ve dört fazda yapılmaktadır. Faz 1’de güvenilirlik verilerinin toplanması, doz aralığının saptanması, tolerans ve farmakokinetik özelliklerin incelenmesi, bir seri dereceli olarak artan tek doz uygulamalar ile sağlıklı gönüllülerde (5-50 kişi) yapılmaktadır. Faz 2’de aşı etkinliği, yan etki profili, doz cevap verileri hedef 25-1000 gönüllüden toplanmakta, faz 3’de klinik etkinlik ve yan etkiler daha geniş hasta popülasyonunda (100-10.000 kişi) çok merkezli, çok uluslu, randomize ve çift kör değerlendirilmektedir. Faz 3’den sonra aşı onayı için başvurulabilmekte ve aşı lisansı alınabilmektedir. Faz 4’de aşı olarak uygulama sonrası, klinik ve pazarlama izlem çalışmaları, yüzbinlerce gönüllüde uzun süreli güvenilirlik, yan etki, ekonomik ve yaşam kalitesi verileri toplanmaktadır.¹³ Aşı geliştirme ve üretimi çok uzun bir süreç olup genellikle 10-15 yıl sürebilmektedir. SARS-CoV-2 aşısı daha önce yürütülen diğer koronavirüs (SARS ve MERS) aşı çalışmaları için yapılan çaba ve araştırmalar sayesinde daha kısa sürede üretilmesi planlanmakta olup her bir klinik aşamanın birkaç yıl yerine birkaç ayda yapılması planlanmaktadır.¹⁴

Etkili Aşı Oluşturma

Aşı geliştirmedeki amaç hastalığın şiddetini, virüsün bulaşını, ve gelecekteki enfeksiyonları engellemektir. Yüzey glikoproteinleri aşı geliştirmede en önemli hedeflerdir. Korona virüs enfeksiyonlarında S proteinine karşı oluşan antikorların etkinliği birçok hayvan deneyinde gösterilmiştir.¹⁵ Aşı üretiminde esas hedef S proteinine özellikle de füzyon öncesi formuna karşı etkili bir humoral immün yanıt oluşturmaktır. MERS CoV aşı çalışmalarında S proteinini en iyi füzyon öncesi antijenik formda tutabilmek için S proteinine 2 mutasyon uygulanmış ve oluşan S-2P hem RBD hem de RBD-olmayan bağlanma antikorlarını oluşturabilmiştir.¹⁶ Aynı stratejinin SARS-CoV-2 S proteininde de etkili olduğu görülmüştür.¹⁷

Çalışmalar intranazal uygulanan bir rekombinant RBD aşının intramüsküler veya subkütan uygulamaya göre daha fazla mukozal IgA oluşturabileceğini göstermiştir. Ancak mukozal antikorların sistemik IgG yanıtına göre daha kısa etkinlik

süresi olduğu ve etkisinin 6 ay sonra kaybolduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte koronavirüs enfeksiyonu sonrası doğal bağışıklığın 3-6 yıl arası oluşabildiği bildirilmiştir.¹⁸ Farelerde virüse özgü T hücrelerinin konak yaşamını desteklediği ve akciğer virüs titrelerini düşürdüğü gösterilmiştir. N proteinin aşısının intranazal uygulanması ile hava yolundaki CD4+ hafıza T hücrelerinin havayolundaki yanıtı artmış ve bu hücrelerin salgıladığı IFN-gamma doğuştan gelen immün yanıtı tetiklemiş ve CD8+ hazırlanması ve göçünü düzenlemiştir. B ve T hücre yanıtları arasındaki denge ve uzun sürelilik koronavirüs enfeksiyonlarından korunmada altın standart olduğu düşünülmektedir.¹⁹

Aşı Geliştirmedeki Zorluklar

S proteini koruyucu bağışıklıkta esas belirleyicidir. Diğer füzyon proteinleri gibi S proteini füzyon öncesi ve sonrası belirgin yapısal değişikliklere uğrayarak farklı antijenik epitoplara sunar. Antikorlar her 2 formuna bağlansa da füzyon sonrası formunu nötralize edemeyebilir.²⁰ Özellikle S proteininin RBD kısmını hedef alan antikorlar ve aşılarda virüsü daha iyi nötralize etmektedir.²¹ Yüksek seçici baskı ve trofizim belirleyicileri nedeniyle S proteini SARS-CoV-2'nin en değişken bölgesidir. Örneğin SARS-CoV ve MERS-CoV'un S proteinleri sadece %44 sekans özdeşliği gösterir.²² S proteinleri arasındaki farklılıkların büyük kısmı S1 bölgesinden kaynaklanır. RBD farklılığı nedeni ile hücreye girmek için SARS-CoV ACE2 reseptörünü, MERS-CoV ise dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) enzimini kullanır.²³ S proteinleri arasındaki farklılık mevcut koronavirüs ve yeni koronavirüs antikorları ve aşılarının çapraz koruyuculuğuna engel olmaktadır. Çalışmalar koronavirüsün çok çeşitli olduğunu, S proteininin çok değişken olduğunu ve virüsün adaptasyona ihtiyaç duymadan insan hücrelerinde çoğaldığını göstermiştir.²⁴

Güncel Aşı Stratejileri

Rekombinant subunit aşıları

SARS-CoV-2 aşısı için çeşitli aşı platformları geliştirilmekte ve çeşitli teknolojiler kullanılmaktadır (Tablo. 1). Rekombinant subunit aşılarda güvenli olduğu ve immün sistemi canlı virüs olmadan uyardığı, T hücre yanıtını ve nötralizan antikor titresini yükselttiği gösterilmiştir.²⁵ Clover Biyofarmatik firması prelinik olarak memeli hücresinde rekombinant trimerik viral S proteini üretmişler ve bu antijene özgül nötralizan antikorları tam iyileşmiş COVID-19 hastalarında saptamışlardır. İmmün yanıtı artırmak için GlaxoSmithKline'nın adjuvan sistemini kullanmaktadırlar.²⁶ Queensland Üniversitesi moleküler klemp kullanarak transformatif teknoloji ile subunit aşılarda üretmektedir. Moleküler klemp bir polipeptid olup S proteinini stabilize eder, doğru antijenin tanınmasını ve daha güçlü immün yanıtı uyarılmasını sağlar. Adjuvan olarak GSK'nın adjuvan sistemi kullanılmaktadır.²⁷

DNA aşıları

DNA aşılarda antijen kodlayan plazmidlerin elektroporasyon ile direkt enjeksiyonu ile adjuvan eklenerek geniş bir immün yanıt oluşturur.²⁸ Inovio, Pekin Advaccine Biyoteknoloji ile birlikte bir DNA aşısı (INO-4800) için prelinik çalışmalara başlamıştır.²⁹

mRNA aşıları

Yeni geliştirilen teknolojiler kullanılmaktadır. Genom entegrasyonu gerektirmez, immün yanıtı uyarır, geliştirilmesi ve üretimi hızlıdır.³⁰ Moderna, Amerikan Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü ile birlikte hücre kültüründe, gelişimi hızlandıran ve aşı etkinliğini artıran silikon içinde üretilen aşı çalışmalarında faz 2 de bulunmakta olup Temmuz 2020'de faz 3 aşamasına geçmeyi planlamaktadır. Faz 1 aşama sonuçları aşının genel olarak güvenli ve iyi tolare edilebilir olduğunu ve viral replikasyonu azalttığını göstermiştir.^{31,32}

Canlı Attenüe aşılarda

Canlı attenüe aşılarda doğal enfeksiyonu en iyi taklit eden ve en güçlü T ve B hücre yanıtı oluşturan aşılarda olup farelerde tek doz intranazal uygulama ile koruyucu dozun 6 katı düzeyde antikor yanıtı ulaşılmıştır. Canlı attenüe aşılarda hazırlanması uzun sürmekte ve güvenlik açısından risk oluşturmaktadır.³³

Virüs benzeri partiküller içeren ve nanopartikül aşılarda

Virüsler gibi multivalan bağlanma gösterirken güvenlik riski oluşturmaz. S proteini oluşturmak için fare hepatit virüsü ve influenza matrix 1 kullanılır.³⁴

Replikasyon olan ve olmayan viral vektör aşılarda

Replikasyon olan viral vektörler adenovirüs, kızamıkçık, çiçek ve veziküler stomatit virüsü olup bunlar insanlar için patojen olmayıp virulansı nötralize eden genetik olarak modifiye bir genom taşırlar. Protein/subunit antijeni için gereken kodlama sekansı genoma en iyi ekspresyon kurulumu ve paketlenme için eklenir. Bu yolla hem doğuştan hem de kazanılmış immün yanıt oluşturulur. Replikasyon olması nedeni ile çok daha düşük dozlar yeterli olmaktadır. Antijen sunan hücreleri uyardığı için hayat boyu immünite planlanmaktadır.³⁵

Replikasyon olmayan viral vektörler adenovirüsün replikasyon olmasını sağlayan genleri silinip yerine antijenik protein kodlayan gen konularak üretilir. En popüler olanı Modifiye Ankara Virüs Aşısı (MVA) bir doğal attenüe suçiçeği virüsüdür. Kültürde üretilen tavuk hücrelerinde replikasyon yeteneğini yitiren MVA büyük genler taşır ve virulans riski taşımaz.³⁶

DSÖ'nün açıklamasına göre 2 Haziran 2020 tarihi itibarı ile klinik aşamada 10, prelinik aşamada 123 SARS-CoV-2 aşısı adayları belirtilmiştir (Tablo. 1). Klinik aşamada olan aşılarda faz 1, 2 ve 2/3 aşamalarında.³⁷ Aşı geliştirme çalışmalarının %72'si özel/endüstriyel geliştiriciler tarafından, geri kalanı akademik, kamu sektörü ve diğer kar amacı gütmeyen kuruluşlar tarafından yürütülmektedir³⁸ (Tablo 2).

Tablo 1. Aşı Üretim Platformlarına ve SARS-CoV-2 Aşı Teknolojilerine Genel Bakış

Platform	Hedef	Avantajlar	Dezavantajlar
RNA aşıları	S protein	Enkesiyöz virüsün tutulmasına gerek yok İmmünojenik Hızlı üretim	Reaktojenik
DNA aşıları	S protein	Enkesiyöz virüsün tutulmasına gerek yok Çoğaltmak kolay Ucuz, hızlı üretim Yüksek ısı direnci SARS-CoV-1 için insanda denendi	İyi immün yanıt için özel cihazlara ihtiyaç var
Rekombinant protein aşıları	S protein	Enkesiyöz virüsün tutulmasına gerek yok İmmünojenisiteyi uyarmak için adjuvanlar kullanılabilir	Küresel üretim kapasitesi kısıtlı Antijen ve/veya epitop bütünlüğü onaylanmalı
Viral vektör bazı aşılar	S protein	Enkesiyöz virüsün tutulmasına gerek yok Çok iyi prelinik ve klinik verilere ihtiyaç var	Vektör immünitesi aşı etkinliğini ters yönde etkileyebilir
Canlı atenue aşılar	Tüm viriyon	Birçok lisanslı insan aşısında kullanılan mevcut altyapı kullanılabilir	Genom boyutu büyük olması nedeniyle enfeksiyöz klonları üretmek zaman alır
İnaktive aşılar	Tüm viriyon	Birçok lisanslı insan aşısında kullanılan mevcut altyapı kullanılabilir Adjuvanlar kullanılabilir	Büyük miktarlarda enkesiyöz virüsün tutulması gerekli Antijen ve/veya epitop bütünlüğü onaylanmalı

Oxford Üniversitesi'nin Astra Zeneca işbirliği ile geliştirdiği aşı (ChAdOx1) replike olmayan viral vektör aşısı olup, şempanzelerde enfeksiyon yapan adenovirüs genetik olarak değiştirilip kullanılmıştır. Tek doz aşılama ile Rhesus makaklarında hümorale ve hücresele immünite yanıtı alınmış, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve solunum yollarında viral yük belirgin oranda azalmış ve pnömoni görülmemiş ve bir yan etki görülmemiştir.³⁹ Faz 1 çalışmaları Nisan 2020 de başlayıp binden fazla kişide yapılmış, faz 2 çalışmaları 10.260 5-12 yaş arası çocuk ve 56 yaş üstü yetişkine uygulanmış, faz 3 çalışmalarında da 18 yaş üstü büyük bir popülasyona uygulanması planlanmıştır. Faz 2 ve faz 3 aşamalarında yetişkin gruba randomize olarak, kontrol karşılaştırması için bir veya 2 doz lisanslı MenACWY aşısının yapılması planlanmıştır.⁴⁰

CanSino Biyoteknoloji' nin Çin'in Wuhan kentinde yürüttüğü Ad5 vektörlü SARS-CoV-2 aşı çalışmaları sonucuna göre aşı etkinlik, tolerabilite ve immünojenisite sonuçları 22 Mayıs 2020 tarihinde yayınlanmıştır. Doz arttırmalı, tek merkezli, açık uçlu ve randomize olmayan faz 1 çalışmaları 18 ve 60 yaş aralığında yetişkinlere intramusküler olarak uygulanmış. Yedinci gün yan etki, 28. gün güvenlik değerlendirmesi yapılmış. Etkinlik değerlendirmesi için spesifik ve nötralizan antikor ve T hücre yanıtı ölçümü yapılmış. 16 ve 27 Mart 2020 arası 108 katılımcının üçte birine düşük, üçte birine orta diğer üçte birine yüksek doz aşı uygulanmış. Uygulamanın 7. günü enjeksiyon yeri ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, ateş gibi hafif orta seviyede yan etkiler görülmüş. Uygulamanın 28. günü önemli bir yan etki görülmemiş. Aşı uygulamasının 14. günü antikor ve nötralizan

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün Bildirdiği Klinik Aşamada olan SARS-Cov-2 Aşı Adayları (2 Haziran 2020 tarihi itibarı ile)

Platform	Aday Aşı Tipi	Geliştirici	Aşama
Replike olmayan viral vektör	Adenovirus Tip 5 Vector	CanSino /Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü	Faz 2, ChiCTR2000031781 Faz 1, ChiCTR2000030906
RNA	LNP enkapsule mRNA	Moderna /NIAID	Faz 2, NCT04405076 Faz 1, NCT04283461
İnaktive	İnaktive	Wuhan Biyoteknoloji Enstitüsü /Sinopharm	Faz 1/2, ChiCTR2000031809
İnaktive	İnaktive	Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü/Sinopharm	Faz 1/2, ChiCTR2000032459
İnaktive	İnaktive +alum	Sinovac	Faz 1/2 NCT04383574 Faz 1/2NCT04352608
Replike olmayan viral vektör	ChAdOx1	Oxford Üniversitesi/AstraZeneca	Faz 2b/3, 2020-001228-32 Faz 1/2, 2020-001072-15
RNA	3 LNP-mRNAs	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Faz 1/2, 2020-001038-36 NCT04368728
DNA	Elektroporasyon ile DNA plazmid aşı	Inovio	Faz 1, NCT04336410
Protein Subunit	Rekombinant glikoprotein nanopartikül aşı (adjuvant Matrix M)	Novavax	Faz 1/2, NCT04368988
İnaktive	İnaktive	Medikal Biyoloji Enstitüsü, Çin Medikal Bilimler Akademisi	Faz 1

antikor sayıları artarak 28. gün tepe seviyeye varmıştır. Spesifik T hücre yanıtları 14. gün tepe düzeye ulaşmıştır. Bulgular Ad5 vektörlü COVID-19 aşısının ileri araştırmayı hakettiğini göstermiştir. Bu aşının faz 2 çalışmaları (düşük veya orta doz) Çin ve Kanada'da başlamıştır.⁴¹ Zamanla immün yanıtın devam edip etmeyeceği ve değişen korona virüslere etkili olup olmayacağı merak konusudur. Yaş gibi bazı faktörlerin aşı yanıtını etkilediği, yaşlılarda suboptimal yanıt alındığı saptanmıştır. Ad5 vektörüne karşı önceden olan bağışıklık, virüsün endemik olduğu popülasyonlarda aşı etkinliğini sınırlandırabilir. Birçok ülkede bildirilen yüksek seroprevalans (yaklaşık % 30-80), diğer enfeksiyonlar (Ebola virus, HIV gibi) için vektör tabanlı aşı geliştirmede önemli zorluklar ortaya çıkarmıştır. Daha az görülen bir serotip veya primat adenovirüs kullanımı, adjuvanlar, yüksek doz uygulamalar veya diğer aşı platformlarının (replike olmayan aşılardan gibi) buna engel olup olmayacağı bilinmemektedir. Diğer bir endişe daha önce SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireylerde antikor-bağımlı artış (nötralize olmayan antikorlar ve Fc γ -reseptörleri) ve artmış hücrel immünopatolojiler (yardımcı-T-2 veya yardımcı-T-17 hücreleri gibi). Bu olumsuzluklar dışında immünojenik ve tolere edilebilen bu aşı adayı umut vaat etmektedir. Aşı adaylarının iyi yürütülen ve küresel olarak koordine edilen yatırımlara ihtiyacı vardır.⁴²

BCG aşısı ve eğitilmiş immünite

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çoğu bireyde hafif-orta şiddette geçirilirken bir kısım bireyde, özellikle de eşlik eden hastalığı olan yaşlılarda ağır pnömoni ve hastalığa yol açması virüs karşıtı konak savunma mekanizmasında bir kusurunu düşündürmektedir. Doğuştan gelen immün yanıtın bazı aşılardan (BCG, oral polio ve kızamık gibi) uzun süreli artırılması (eğitilmiş immünite) doğuştan gelen immün hücrelerin epigenetik, transkripsiyonel ve fonksiyonel programlama yoluyla enfeksiyonlara karşı heterolog koruma sağlamaktadır. Eğitilmiş immünite yaklaşımları ile SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının şiddetinin azaltılabileceği ve hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına yol göstereceği düşünülmektedir. Rutin aşılama programında BCG aşısının olduğu ülkelerde mortalite ve morbiditenin daha az olduğu ileri sürülmüştür. BCG aşısı dışında yeni rekombinan tüberküloz aşısı (VPM1002), kızamıkçık ve oral polio aşısı da benzer etki oluşturmaktadır. Eğitilmiş immünitenin etkisi kısa sürelidir. Spesifik SARS-CoV-2 aşısının oluşturulması daha etkili ve önemli olmakla birlikte eğitilmiş immünite spesifik aşı üretilene kadar hastalığın şiddeti ve yayılımının azalmasında faydalı olacağı düşünülmektedir.^{43,44}

Evrensel Aşı

Bir hastalığa karşı aşı geliştirilmesi uzun bir süre aldığı için (en hızlandırılmış süre: 12-18 ay) pandemi ve salgınların kontrol altına alınmasında aşı çalışmalarında başka arayışlara gidilmiştir. GlaxoSmithKline tarafından üretilen Ebola Zaire virüs aşısı adenovirüs vektörlü HIV aşısı kullanılarak

yapılmıştır.⁴⁵ Benzer şekilde Pastör Enstitüsü kızamıkçık virüs vektörünü Ebola Zika ve Lassa ateşi aşılarını hazırlamak için kullanmıştır.⁴⁶ Daha önceki diğer koronavirüs aşı çalışmaları şimdiki aşı çalışmalarına yol gösterici olmaktadır. Bu bilgiler ışığında hızlı gelişen salgınlarda spesifik aşı bulunana ve etkinlik/güvenlik çalışmaları sonuçlanana kadar ortak epitopa karşı üretilen bir universal aşı umut vadetmektedir.

Kaynaklar

1. Wuhan Municipal Health Commission (2019) Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
2. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-22. 11 February 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2
3. Fontanet A. COVID-19: What we have learnt as of 20 February 2020 by Arnaud Fontanet, Institute Pasteur.
4. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-11.31 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
5. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report. 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-open-ing-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-March-2020>
6. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-134. 2 June 2020.
7. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Version 2. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
9. Hoffmann M, Kleine H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
10. Wang Q, Zhang Y, Wu L. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020 Apr 7. pii: S0092-8674(20)30338-X. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045.
11. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. 2019. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol.* 2019;10:594. doi: 10.3389/fimmu.2019.00594. ECollection 2019.
12. Andre F E. 2001. The future of vaccines, immunisation concepts and practice. *Vaccine* 19: 2206-2209.
13. Violaine S. Mitchell, Nalini M. Philipose, and Jay P. Sanford. Stages of Vaccine Development. *The Children's Vaccine Initiative: Achieving the Vision.* 1993;6:109-127
14. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. *Infect Dis Ther.* 2020; 9(2): 255-274. doi: 10.1007/s40121-020-00300
15. Zhao J, Perera RAPM, Kayali G, Meyerholz D, Perlman S, Peiris M. Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental animal model for middle east respiratory syndrome. *J. Virol.* 2015;89:6117-6120. doi: 10.1128/JVI.00446-415.
16. Pallesen J, Wang N, Corbett KS, Wrapp D, Kirchdoerfer RN, Turner HL et al. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2017;114, E7348-E7357. doi: 10.1073/pnas.1707304114.
17. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;1263, 1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
18. Ma C, Li Y, Wang L, Zhao G, Tao X, Tseng C. Intranasal vaccination with recombinant receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein induces much stronger local mucosal immune responses than subcutaneous immunization: implication for designing novel mucosal MERS vaccines. *Vaccine.* 2014;32:2100-2108. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.004.
19. Zhao J, Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice ? *J. Virol.* 2010;84, 9318-9325. doi:10.1128/JVI.01049-1010.

20. Tang XC, Agnihothram SS, Jiao Y, Stanhope J, Graham RL, Peterson EC et al. Identification of human neutralizing antibodies against MERSCoV and their role in virus adaptive evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014;111:E2018-26. doi: 10.1073/pnas.1402074111.
21. Zhu Z, Chakraborti S, He Y, Roberts A, Sheahan, T, Xiao X et al. Potent cross-reactive neutralization of SARS coronavirus isolates by human monoclonal antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104, 12123-12128. doi:10.1073/pnas.0701000104.
22. Kandeel M. Bioinformatics analysis of the recent MERS-CoV with special reference to the virus-encoded Spike protein. *Mol. Enzymol. Drug Targets*.2018;01,1-10. doi: 10.21767/2572-5475.10001.
23. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*.2013; 495, 251-254. doi: 10.1038/nature 12005.
24. Luo CM, Wang N, Yang XL, Liu HZ, Zhang W, Li B et al. Discovery of novel bat coronaviruses in south china that use the same receptor as middle east respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2018;92:e00116-18. doi:10.1128/JVI.00116-118.
25. Bisht H, Roberts A, Vogel L, Subbarao K, Moss B. Neutralizing antibody and protective immunity to SARS coronavirus infection of mice induced by a soluble recombinant polypeptide containing an N-terminal segment of the spike glycoprotein. *Virology*. 2005; 334: 160-165.
26. Clover Biopharmaceuticals vaccines programs. Available from <http://www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=lists&catid=42>. Accessed 28 Feb. 2020.
27. 'Significant step' in COVID-19 vaccine quest Available from 2020/02/significantstep%E2%80%99-covid-19-vaccine-quest. Accessed 28 Feb. 2020.
28. Sardesai NY, Weiner DB. Electroporation delivery of DNA vaccines: prospects for success. *Curr. Opin. Immunol.* 2011;23: 421-429.
29. Mukherjee R. Global efforts on vaccine for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci.*2020;45:68. doi: 10.1007/s12038-020-00040-7
30. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018;17: 261-279.
31. mRNA platform: Enabling Drug Discovery & Development Available from <https://www.modernatx.com/mrna-technology/mrna-platform-enabling-drug-discovery-development>. Accessed 28 Feb. 2020.
32. Moderna Announces Positive Interim Phase 1 Data for its mRNA Vaccine (mRNA-1273) Against Novel Coronavirus. May 18, 2020.
33. Almázán F, Dediego ML, Sola I, Zuñiga S, Nieto-torres JL, Marquez-jurado S et al. A Vaccine candidate east respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. *Mbio*.2013; 4, 1-11. doi: 10.1128/mbio.00650-13.
34. Lokugamage K G, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, Watts DM, Wyde PR, Wang N et al. Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV. *Vaccine* 26. 2008;797-808. doi:1016/j.vaccine.2007.11.092.
35. Zuniga A, Wang Z, Liniger M, Hangartner L, Caballero M et al. Attenuated measles virus as a vaccine vector. *Vaccine*. 2007;25 2974-298.
36. Kennedy JS and Greenberg RN 2009 IMVAMUNE: modified vaccinia Ankara strain as an attenuated smallpox vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 8 13-24.
37. World Health Organization (2020). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 2 June 2020.
38. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020; 9(5):305-306. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5.
39. Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *BioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>
40. Oxford University. 22 May 2020. doi:<http://www.ox.ac.uk/news/2020-05-22-oxford-covid-19-vaccine-begin-phase-iii-human-trials>.
41. Zhu F, Li Y, Guan X, Hou L, Wang W, Li J et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-scalation open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31208-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.
42. Lee N, McGeer A. The starting line for COVID-19 vaccine development *Lancet*. May 28, 2020. doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)31239-3
43. Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, Crevel RV, Frank L. van de Veerdonk FL, Bonten M. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility and severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell*. S0092-8674(20)30507-9. doi.org/10.1016/j.cell.2020. 04.042
44. Kumar J, Meena J. Demystifying BCG Vaccine and COVID-19 Relationship. *Indian Pediatr*. 2020;S097475591600168.
45. GSK 2016 Update on GSK's response to the Zika virus disease outbreak. [gsk.com](http://www.gsk.com)
46. WHO 2020 DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. [who.int](https://www.who.int) March 20.

Hemşirelerin COVID-19 Tanılı Hastaların Bakımında Alması Gereken İzolasyon Önlemleri

Isolation Measures That Nurses Should Take in The Care of COVID-19 Diagnosed Patients

İnci MERCAN ANNAK, Emine ÖNER KARAVELİ

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Ankara

ÖZ

COVID-19 31 Aralık 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmış ve Dünya çapında birçok ülkeyi etkisi altına almıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS-CoV2 Enfeksiyonu olarak isimlendirilen hastalık, 60 yaş ve üstü kişilerde ve/veya kronik hastalıkları olan kişilerde daha yüksek mortaliteye neden olmaktadır. Bu tür hastalarda yaklaşık bir hafta sonra ilerleyici solunum yetmezliği ile hastalık seyrinin aniden kötüleşmesi söz konusu olabilmektedir.

İçinde bulunduğumuz olağanüstü küresel salgınında dünya çapında olduğu gibi ülkemizde de hemşireler ön cephede yer almaktadır. Acil, poliklinikler, servis ve yoğun bakım klinikleri gibi tüm birimlerde çalışan hemşireler hastalar ile doğrudan temas içerisindeyler. Enfeksiyon kontrol ve önleme stratejilerinin hemşireler tarafından titiz kullanımı, kendilerini korumak ve sağlık ortamlarında bulaşmayı önlemek veya sınırlandırmak için kritik öneme sahiptir. Hazırladığımız bu yazımızda salgında görev alan hemşirelerin, COVID-19 tanılı hastaların bakımında alması gereken izolasyon önlemleri ele alınmıştır. Hemşirelerin şüpheli veya kesin tanı almış COVID-19 hastalarına bakım verirken, standart, temas, damlacık ve solunum yolu izolasyon önlemleri konusunda iyi bir eğitim almaları ve bu önlemleri uygulamaları gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Hemşire, Bakım, İzolasyon Önlemleri

ABSTRACT

COVID-19 emerged in Wuhan, China on 31st December 2019 and has influenced many countries all around the world. The disease, which is called SARS-CoV2 Infection by the World Health Organization (WHO), causes higher mortality for people over 60 years or above and older and / or people with chronic diseases. For such patients, progressive respiratory failure may suddenly worsen the course of the disease after about a week.

In extraordinary global outbreak, nurses are fighting at the forefront in Turkey as well as worldwide. Nurses working in all units such as emergency, outpatient clinics, service and intensive care clinics are in direct contact with patients. Rigorous use of infection control and prevention strategies by nurses is critical to protect themselves, avoid or restrain transmissions in healthcare organizations. In this article, we prepared the isolation measures that nurses should take who are involved in the epidemic should take in the care of patients diagnosed with COVID-19. Nurses should be trained well about the standards, contact, droplet and respiratory isolation precautions to apply these precautions while caring for suspected or definitively diagnosed COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Nurse, Care, Isolation Measures

Cite this article as: Mercan Annak İ, Öner Karaveli E. Hemşirelerin COVID-19 Tanılı Hastaların Bakımında Alması Gereken İzolasyon Önlemleri. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:48-52.

Giriş ve Tanımlar

Çin'in Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen bir pnömoni ilk olarak 31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bildirilmiştir. Başlangıçta, çoğu vaka Çin'den ve Çin'e seyahat geçmişi olan kişiler arasındayken, dünya çapında birçok ülkeyi etkisi altına almıştır. 30 Ocak 2020'de bu salgın Uluslararası Endişe Duyulan Bir Halk Sağlığı Acil Durumu ilan edilmiştir. DSÖ 11 Şubat 2020'de bu yeni koronavirüs hastalığı için COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) ismini açıklamıştır.¹

Genel olarak, COVID-19 akut bir hastalık olmasına rağmen şiddetli hastalık başlangıcı, büyük alveoler hasar ve ilerleyici

solunum yetmezliği ile birlikte ölüme neden olabilmektedir.² COVID-19 hafif, orta veya ağır semptomlar ile görülmektedir. COVID-19 için kuluçka süresinin, semptomların başlamasından 4-5 gün sonra 14 güne kadar uzadığı düşünülmektedir.^{3,4} Hastalar genellikle hafif ateş, öksürük (kuru), boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı gibi üst solunum yolu viral enfeksiyonu semptomları ile başvururlar. Şiddetli klinik belirtiler arasında şiddetli pnömoni, ARDS (Akut Respiratuar Distres Sendromu), sepsis ve septik şok vardır.³ COVID-19 hastalarında bir semptom görülmemesi veya sıklıkla ateş, solunum yolu semptomları gibi tipik semptomları bildirmemeleri

gibi durumlar salgının yayılmasını arttırmaktadır. Tanınmayan asemptomatik ve pre-septomatik enfeksiyonlar muhtemelen bu ve diğer sağlık ortamlarında bulaşmaya katkıda bulunur.⁵ Lauer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, COVID-19'lu kişilerin %97,5'inin SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonraki ortalama 11,5 gün içinde semptomlarının olduğu bildirilmektedir.⁶

Hastaların büyük çoğunluğunun klinik seyri olumlu bir eğilim göstermektedir.³ Fakat hastaların %2'sinin klinik seyri kritik ve ciddi durumdadır.⁷ Bu tür hastalarda yaklaşık bir hafta sonra hızla kötüleşen solunum yetmezliği ile hastalık seyrinin aniden kötüleşmesi söz konusu olabilmektedir. Bu hastalar septik şok veya çoklu organ yetmezlikleri ile ağır bir tabloya girebilmektedir.³ COVID-19, 60 yaş ve üstü kişilerde ve/veya kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalığı, diyabet, kanser gibi altta yatan tıbbi rahatsızlıkları olan kişilerde daha yüksek mortaliteye neden olmaktadır.⁸

COVID-19 salgınında etkilenen ve hastanede izlenen hastaların tedavi- bakım sürecini sağlık personelleri üstlenmektedir. Hekimler, hasta muayene ve tedavi, hemşireler, hasta bakımı, paramedik, ambulans, acil bakım teknisyenleri hasta transport süreçlerini ve diğer destek yardımcı personeller ile birlikte yürütmektedir.⁹

İçinde bulunduğumuz olağanüstü küresel salgınında dünya çapında olduğu gibi ülkemizde de hemşireler ön cephede yer almaktadır. Acil, poliklinikler, servis ve yoğun bakım klinikleri gibi tüm birimlerde hastalar ile doğrudan temas etmektedir. Hemşireler, uzun ve yoğun çalışma temposu, enfeksiyon bulaşma riski, kendisini ve yakınlarının sağlığı hakkında endişelenme gibi fiziksel ve psikolojik stres zorluklarına rağmen çalışmaya devam etmektedirler.^{10,11} Her ne kadar sağlık çalışanları sıklıkla seçtikleri mesleğin bir parçası olarak artan enfeksiyon riskini kabul etse de; özellikle yaşlı, bağışıklığı zayıflamış veya kronik tıbbi durumları olan aile üyelerini içeren ailevi bulaşma konusunda endişe göstermektedirler.¹⁰ Ayrıca hemşireler COVID-19 hastaları için sağlık hizmetlerinin sunumunu engelleyen korku, yanlış bilgi ve hareket kısıtlamaları ile birlikte artan bakım talebi ile karşı karşıya kalmaktadır.

Mevcut veriler, kişiden kişiye bulaşmanın en yaygın olarak, virüs bulaşmış bir kişiye, özellikle enfekte olmuş kişi konuştuğu, öksürdüğü veya hapşırdığı zaman üretilen solunum damlacıkları yoluyla COVID-19'a neden olan bir kişiye yakınlaşmaya maruz kaldığında gerçekleştiğini göstermektedir. COVID-19 hastası kişilerden konuşma, hapşırmaya veya öksürme ile saçılan damlacıklarla bulaşmaktadır. Bulaşma hastaların damlacıklarını bulaştırdıkları kontamine yüzeylerle temas eden sağlıklı kişilerin göz, ağız ve burun mukozalarına temas ettirmeleri sonucunda da meydana gelebilir. Bununla birlikte, uzun mesafelerde kişiden kişiye hava yoluyla bulaşma olasılığı düşüktür.⁵ Mevcut kanıtlara dayanarak, insandan insana arasında yakın temas ve damlacıklar yoluyla bulaşmaktadır.^{5,12} Dolayısıyla enfeksiyon riski en

yüksek olanlar COVID-19 hastalarıyla yakın temasta olan veya onlara bakan insanlardır.^{5,13,14} Virüsün diğer hastalara ve sağlık çalışanlarına iletilmesiyle hastane salgını amplifikasyonu riskinin azaltılması kritik önem taşımaktadır.¹⁵

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlık çalışanları için sağlık kurumlarında bulaşmayı önlemek veya sınırlandırmak için enfeksiyon önleme ve kontrol stratejileri rehberinde de triaj, erken tanıma ve kaynak kontrolünün sağlanması, tüm hastalar için standart önlemlerin uygulanması, ampirik ek önlemlerin uygulanması (damlacık ve temas ve yerinde solunum yolu önlemler), idari kontrollerin uygulanması ve idari kontrollerin uygulanması konularını ele alınmıştır.¹⁴

Çin'de tahmini 3000 sağlık çalışanı enfekte olmuş ve en az 22'si ölmüştür. Aile üyelerine bulaşma yaygın olarak bildirilmektedir. Bulaşmanın daha çok semptomatik bireyler aracılığıyla gerçekleştiğinin bilinmesine rağmen, hastalığı birden fazla aile üyesine aktaran asemptomatik bireylerin raporları vardır.¹⁶ Bu raporlar çapraz enfeksiyonun önlenmesi gereğinin altını çizmektedir. Bulaşıcılık ve mortalite ile ilgili kanıtlar, farkındalık, hazırlık, aktif yönetim ve korumanın önemi hakkında bilgi verir.¹⁰

Sağlık çalışanları içinde hasta ile en çok zamanı geçirenler hemşirelerdir. Hemşirelerin çalışmaları hastalarla doğrudan temas içerir, COVID-19 hastalarıyla etkileşimlerinde patojene maruz kalma riski taşımaktadır.¹² Bu bağlamda, enfeksiyon kontrol ve önleme stratejilerinin hemşireler tarafından titiz kullanımı, kendilerini korumak ve sağlık ortamlarında bulaşmayı önlemek veya sınırlandırmak için kritik öneme sahiptir.^{3,5,13,14} Bu nedenle, hemşirelerin şüpheli veya kesin tanı almış COVID-19 hastalarında standart, temas ve damlacık izolasyonu önlemleri konusunda iyi bir eğitim almaları¹⁵ ve bu önlemleri uygulamaları gerekmektedir.^{3,5,8,12,14,15} Bu izolasyon önlemlerinin yanı sıra COVID-19 hastalarında entübasyon gibi aerosol oluşturan uygulamalar yapılırken, solunum yolu önlemleri de alınmalıdır.^{3,8,13}

Hemşirelerin Alması Gereken İzolasyon Önlemleri

Hemşirelerin COVID-19 tanısı almış bir hastaya bakım verirken, standart, temas, damlacık ve solunum yolu izolasyon önlemlerini almaları gerekmektedir.^{3,5,8,12,14,15} Kılavuzlara sıkı sıkıya bağlı kalmak sağlık çalışanlarının korunması için yüksek öneme sahiptir. Özel eğitim yoluyla çalışanların korunmasına odaklanmak ve bariyer önlemlerine ve hijyen önerilerine uyulmasını teşvik etmek, öncelikli bir odak sağlamaya yardımcı olabilir.¹⁰ Önlemler hasta varışından önce, varışta, hastanın ziyaret süresi boyunca ve hastanın odası temizlenip dezenfekte edilene kadar uygulanmalıdır.⁵

1. Standart Önlemler

Standart önlemler el ve solunum hijyenini, uygun kişisel

koruyucu donanım ekipmanların (KKE) kullanımını içerir.^{8,13,14,18,19} Her zaman standart önlemler uygulanmalıdır.^{1,5,8} El hijyeni ve solunum hijyeni temel önleyici tedbirlerdir. El yıkama ve alkol bazlı el dezenfektanlarının kullanımı, solunum yolu enfeksiyonlarının yayılmasını önlemenin en basit ve en etkili yoludur.¹⁷ KKE'nin rasyonel, doğru ve tutarlı kullanımı da patojenlerin yayılmasını azaltmaya yardımcı olur. KKE'nin etkinliği büyük ölçüde yeterli ve düzenli tedariklere, yeterli personel eğitimine, uygun el hijyeni ve uygun insan davranışına bağlıdır.¹⁴

- Tüm hastaların öksürürken veya hapşırırken dirsek veya peçete ile burun ve ağızlarını kapatmasını sağlanmalı.^{5,8,14,17,19}
- Bir hastaya dokunmadan önce ve sonra, herhangi bir temiz veya aseptik prosedür uygulanmadan önce, vücut sıvısına maruz kaldıktan sonra, bir hastanın çevresine dokunduktan sonra, KKE'yi giymeden önce ve sonra eller yıkanmalı.^{5,8,14,17,19}
- El hijyenini %60-95 alkol bazlı el dezenfektanları veya en az 20 saniye boyunca su ve sabun ile sağlanmalı.^{5,8,14,17,19}
- Gözle görünür kirlenme durumu olmazsa, alkol bazlı el dezenfektanları tercih edilmeli.^{5,8,14,17,19}
- Gözle görünür bir kirlenme varsa mutlaka su ve sabunla eller yıkanmalı.^{5,8,14,17,19}

2. Temas ve Damlacık Önlemleri

Standart önlemleri kullanmaya ek olarak, aile üyeleri, ziyaretçiler ve sağlık çalışanları dahil tüm kişiler, şüpheli veya onaylanmış COVID-19 hastalarının odasına girmeden önce temas ve damlacık önlemlerini almalıdır.^{5,8,9,12-14} Sağlık çalışanları tarafından maske, eldiven ve önlük kullanımı gibi bariyer önlemleri de bulaşmayı azaltmanın etkili yoludur.¹⁷

- Mümkünse, hastalar yeterince havalandırılan tek kişilik odalara yerleştirilmeli.^{5,8,9,12-14}
- Tek kişilik odalar olmadığında hastalar COVID-19 tanısı alan, şüpheli COVID-19 olan ve COVID-19 olmayan şeklinde gruplanmalı.^{5,8,9,12-14}
- COVID-19 olduğundan şüphelenilen kişiler yalnızca, şüpheli COVID-19 olan kişilerle olmalı, kesin tanı alan hastaların yanında olmamalı.^{5,8,9,12-14}
- Mümkün olduğunca COVID-19 hastaları aynı odada kalmalı.^{5,8,9,12-14}
- Tüm hastaların COVID-19 olup olmadıklarına bakılmaksızın; yatakları arasında en az 1 metre olmalı.^{5,8,9,12-14}
- Mümkünse, bir sağlık çalışanı ekibi yalnızca şüpheli veya kesin tanı almış hastalara bakmalı.^{5,8,9,12-14}
- Enfeksiyon önleme ve odanın girişinde damlacık ve temas önlemlerini gösteren uyarıcı kartlar konulmalı.^{5,8,9,12-14}
- Sağlık çalışanları tıbbi bir maske kullanmalı.^{5,8,9,12-14}

- Sağlık çalışanları mukozanın kontaminasyonunu önlemek için göz koruması (gözlük) veya yüz koruması (yüz kalkanı) kullanmalı.^{5,8,9,12-14}
- Sağlık çalışanlarının temiz, steril olmayan, uzun kollu bir kıyafet giymeli.^{5,8,9,12-14}
- Sağlık çalışanları ayrıca eldiven kullanmalı.^{5,8,9,12-14}
- Yırtılmış veya aşırı kirlenmişse eldivenleri değiştirilmeli.^{5,8,9,12-14}
- KKE'yi giymeden önce ve sonra el hijyeni uygulanmalı.^{5,8,9,12-14}
- Hasta odasına girmeden KKE'ler önlük, maske, gözlük/yüz koruyucu ve eldiven sırasına göre giyilmeli.^{5,8,9,12-14}
- Hasta bakımından sonra, tüm KKE'lerin uygun şekilde (eldiven, gözlük / yüz koruyucu, önlük, maske sırasıyla) çıkarılmalı ve atılmalı ve el hijyeni yapılmalı.^{5,8,9,12-14}
- KKE'ler hasta odasından çıkmadan hemen önce çıkarmalı ve tıbbi atık kutusuna atılmalı.^{5,8,9,12-14}
- Vücut sekresyonları ile temas gerekliliğinde yukarıda sayılan malzemelere ek olarak tulum, bone ve ayak koruyucu kullanmalı.^{5,8,9,12-14}
- Farklı bir hastaya bakım verildiğinde yeni bir KKE seti kullanmalı.^{5,8,9,12-14}
- Ekipman tek kullanımlık veya hastaya özel ekipmanlar (örneğin stetoskoplar, kan basıncı manşetleri ve termometreler) olmalı.^{5,8,9,12-14}
- Ekipmanın hastalar arasında paylaşılması gerekiyorsa, her bir hasta için kullanım arasında üreticinin talimatlarına ve kurum politikalarına göre temizlenmeli ve dezenfekte edilmeli (örn.% 70 etil alkol kullanarak).^{5,8,9,12-14}
- Çevresel temizlik ve dezenfeksiyon prosedürlerinin tutarlı ve doğru bir şekilde uygulandığından emin olunmalı.^{5,8,9,12-14}
- Potansiyel olarak kontamine eldivenli veya çıplak ellerle gözlere, buruna veya ağıza dokunmaktan kaçınılmalı.^{5,8,9,12-14}
- Tıbben gerekli olmadıkça hastalar odalarından veya bölgelerinden uzaklaştırılmamalı.^{5,8,9,12-14}
- Özel taşınabilir röntgen cihazlarını veya diğer özel teşhis ekipmanları kullanılmalı.^{5,8,9,12-14}
- Hastanın temas ettiği yüzeyler rutin olarak temizlenmeli ve dezenfekte edilmeli.^{5,8,9,12-14}
- Şüpheli veya onaylanmış COVID-19 hastalarıyla temasta olan sağlık çalışanlarının, aile üyelerinin ve ziyaretçilerin sayısını sınırlanmalı.^{5,8,9,12-14}
- Cep telefonları veya tabletlerdeki görüntülü arama uygulamaları gibi hasta ve ziyaretçi etkileşimleri için alternatif mekanizmaların kullanımı teşvik edilmeli.^{5,8,9,12-14}

- Tüm ziyaretçilere sağlık kuruluşundayken bir yüz maskesi takmaları, sık sık el hijyeni yapmaları ve hastanın odasına veya kurum tarafından belirlenen diğer alanlara ziyaretlerini kısıtlamaları talimatı verilmeli.^{5,8,9,12-14}
- Mevcut kurum ziyaretçi politikasına göre ziyaretçilerin uygun KKE kullanımları hakkında bilgilendirilmeli.^{5,8,9,12-14}
- Tüm personel ve ziyaretçiler de dahil olmak üzere bir hastanın odasına giren tüm kişilerin kaydını tutulmalı.^{5,8,9,12-14}
- Hastadan alınan tüm numuneler elle teslim edilmeli. Örnekleri taşımak için pnömatik tüp sistemleri kullanılmamalı.¹⁴

3. Solunum Yolu Önlemleri

Trakeal entübasyon, non-invaziv ventilasyon, trakeotomi, kardiyopulmoner resüsitasyon, entübasyondan önce manuel ventilasyon ve bronkoskopi gibi bazı aerosol üretici prosedürler, koronavirüslerin bulaşma riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.^{5,8,14,18,19}

- Şüpheli veya tanı alan COVID-19 hastalarında entübasyon gibi aerosol oluşturan uygulamalar yapılırken, solunum yolu önlemleri alınmalı.^{5,8,14,18,19}
- Prosedürleri yeterince havalandırılan bir odada gerçekleştirilmeli (hasta başına en az 160 L/s hava akışına sahip doğal havalandırma veya mekanik ventilasyon kullanılırken saatte en az 12 hava değişimi ve kontrollü hava akış yönü olan negatif basınçlı odalarda).^{5,8,14,18,19}
- Bu odalardan gelen hava doğrudan dışarıya atılmalı veya yüksek verimli partikül hava (HEPA) filtresinden geçirilmeli.^{5,8,14,18,19}
- Oda kapıları, odaya giriş veya odadan çıkılması dışında kapalı tutulmalı ve giriş-çıkış trafiği en aza indirilmeli.^{5,8,14,18,19}
- ABD Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü (NIOSH) sertifikalı N95, Avrupa Birliği (AB) standardı FFP2 veya eşdeğeri kadar koruyucu bir partikül maskesi kullanılmalı.^{5,8,14,18,19}
- Göz koruması (gözlük veya yüz siperi) kullanılmalı.^{5,8,14,18,19}
- Temiz, steril olmayan, uzun kollu kıyafet ve eldiven giyilmeli.^{5,8,14,18,19}
- Odada bulunan kişi sayısı hastanın bakımı ve desteği için gerekli olan mutlak minimum miktarla sınırlanmalı.^{5,8,14,18,19}
- Hasta taburcu edildiğinde veya sevk edildikten sonra, çevre hizmetleri personeli de dahil olmak üzere sağlık çalışanları, yeterli hava değişikliği için belli bir zaman geçene kadar boş odaya girmekten kaçınmalı.^{5,8,14,18,19}

Sonuç ve Öneriler

COVID-19 bulaşının azaltılması veya önlenmesi için hastaneyeye yatırılan hastaları uygun şekilde izole edilmesi; yeterli KKE

tedarikinin sağlanması ve sağlık hizmetlerinin tüm yönleri için enfeksiyon kontrol ve önleme yöntemleri prosedürlerine uyulmasını gerektirmektedir. Kılavuzlara sıkı sıkıya bağlı kalmak sağlık çalışanlarının korunması için yüksek öneme sahiptir. Hizmet içi eğitimler vermek, personellerin korunmasına odaklanmak, personelleri hijyen önerilerine ve izolasyon önlemlerine uymalarına teşvik etmek gerektirmektedir. Her zaman tüm hastalara standart önlemler uygulanmalıdır.^{1,5,8} El hijyeni ve solunum hijyeni temel önleyici tedbirlerdir. Ayrıca kişisel koruyucu ekipmanlar doğru, uyumlu ve tutarlı kullanıldığı zaman etkilidir.⁵ Standart önlemleri kullanmaya ek olarak, şüpheli veya onaylanmış COVID-19 hastalarının odasına girmeden önce temas ve damlacık önlemleri alınmalıdır.^{5,8,9,12-14} Ayrıca entübasyon gibi aerosol oluşturan uygulamalar yapılırken, solunum yolu önlemleri alınmalıdır.^{5,8,14,18,19}

Tüm bu önlemlerin yanı sıra en etkili ve önemli önlemler arasında hemşirelerin farkındalıklarını arttırmak ve hastalara ve hasta yakınlarına bu konuyla ilgili gerekli eğitimleri vermeleri yer almaktadır. Hemşirelerin COVID-19 tanılı hastaların bakımında doğru ve etkili bir enfeksiyon kontrol ve önlemlerini uygulayabilmeleri için; yeterli eğitimin sağlanması; yeterli hasta / hemşire oranının sağlanması; hemşirelerin izolasyon önlemlerine uyumlarının izlenmesi ve gerektiğinde iyileştirme mekanizmalarının sağlanması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>; 2020. Erişim tarihi: 03.06.2020
2. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet respiratory medicine, 2020; 8(4), 420-422.
3. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In Statpearls [internet]. StatPearls Publishing; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> Erişim Tarihi: 02.06.2020
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Ou CQ, He JX, Liu L, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708-20.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in healthcare settings. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020.
6. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med 2020; 172, 577-582.
7. Worldometers. COVID-19 Coronavirus Pandemic, 2020 <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim Tarihi: 07.06.2020)
8. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020 (No. WHO/2019-nCoV/IPC_long_term_care/2020.1), World Health Organization, 2020.
9. Şahan C, Özgür EA, Arkan G, Alagüney ME, Demiral Y. COVID-19 Pandemisi'nde Meslek Hastalığı Tanı Kılavuzu. İş ve Meslek Hastalıkları Uzmanları Derneği ve Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, 2019.
10. Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. Jama 2020; 323, 1439-1440.
11. Jackson D, Bradbury-Jones C, Baptiste D, Gelling L, Morin K, Neville S et al. Life in the pandemic: some reflections on nursing in the context of COVID-19. Journal of Clinical Nursing 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocn.15257> (Erişim tarihi: 02.06.2020)

12. Bala EY, Çelik H. COVID-19 Salgını ile Mücadelede Hemşirenin Rolü. Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi Yayınlanacak Makaleler 2020. Doi: 10.5336/nurses.2020-75315 https://www.turkiyeklinikleri.com/inpress_article/en-covid-19-salgini-ile-mucadelede-hemsirenin-rolu-88278.html (Erişim Tarihi: 29.05.2020).
13. Cooper S, Wiyeh A, Schmidt BM, Wiysonge CS. Cochrane corner: factors that influence compliance by healthcare workers with infection prevention and control guidelines for COVID-19 and other respiratory infections. The Pan African Medical Journal 2020; 35.
14. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected: interim guidance, 19 March 2020 (No. WHO/2019-nCoV/IPC/2020.3). World Health Organization, 2020.
15. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. Jama 2020; 323, 1499-1500.
16. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L et al. COVID-19'un varsayılan asemptomatik taşıyıcı iletimi. Jama 2020; 323, 1406-1407'de tarif edilmektedir.
17. Jordan V. Coronavirus (COVID-19): Infection control and prevention measures. Journal of Primary Health Care 2020; 12, 96-97.
18. Centers for Disease Control and Prevention. (CDC). Using Personal Protective Equipment (PPE). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2020
19. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü. Enfeksiyon Kontrolü ve İzolasyon. COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması), 2020; 29-32 14 Nisan 2020, Ankara

İmmün Sistemi Destekleyen Bazı Mikronutrientler: COVID-19'a Yönelik Bir Derleme

Micronutrients Supporting Immune System: Review for COVID-19

Emel ÖKTEM GÜNGÖR, Nihan YALDIZ, Sevan ÇETİN ÖZBEK

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

ÖZ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19 en önemli halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hastalığı bazı bireylerin hafif asemptomatik, bazı bireylerin ise ağır semptomatik olarak geçirmesi güçlü bir immün sistemin önemini düşündürmektedir. Nutriyonel homeostazın sağlanması güçlü bir immün sistemin varlığı için oldukça önemlidir. Literatüre göre dışarıdan takviye ile COVID-19 enfeksiyonlarının risk ve şiddetinin azaltılması sınırlıdır, ancak mikrobeyin optimizasyonu konakçının immün sisteminin korunmasında esastır ve eksiklikler ciddi zararlı olabilir. A, C, D ve E vitaminleri ve çinko, selenyum gibi eser elementlerin insan bağışıklık sistemini desteklemede ve enfeksiyon riskini azaltmada kilit rolleri olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Ayrıca bazı vitamin ve mineraller viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu makale; COVID-19 riskinin azaltılması ve tedavisinde temel mikro besinlerin oynadığı rolü gözden geçirmektedir.

Anahtar Sözcükler: İmmün sistem, vitamin, mineral, COVID-19, beslenme

ABSTRACT

Declared as a pandemic by the World Health Organization, COVID-19 has become the most important public health problem. Some individuals have a slightly asymptomatic and some individuals have a severe symptomatic suggests the importance of a strong immune system. In the literature, reducing the risk and severity of COVID-19 infections with external supplementation is limited, but micronutrient optimization is essential in maintaining the immune system of the host and deficiencies can be seriously harmful. Optimal nutrition provides physiological optimization of the immune system. Studies have shown, vitamins A, C, D and E and trace elements such as zinc and selenium have a key role in supporting the human immune system and reducing the risk of infection. Also, some vitamins and minerals are used in the treatment of viral infections. This article reviews the role played by essential micronutrients in reducing and treating COVID-19 risk.

Keywords: Immune system, vitamin, mineral, COVID-19, nutrition

Cite this article as: Öktem Güngör E, Yaldız N, Çetin Özbek S. İmmün Sistemi Destekleyen Bazı Mikronutrientler: COVID-19'a Yönelik Bir Derleme. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:53-56.

GİRİŞ

Ciddi akut respiratuar sendromuna yol açan ve tüm dünyayı etkisi altına alan koronovirus hastalığı (COVID-19) bir pandemi olarak kabul edilmiştir.^{1,2,3} Hastalığın bulaşma riskini azaltmada hijyen kuralları ve sosyal mesafeye uyum kişisel önlemler arasında birincil sırada yerini almaktadır.⁴ COVID-19 hastalığı, doğuştan gelen ve adaptif immün sistem yanıtını aktive etmekte^{1,5}, doğal bağışıklık, fiziksel bir bariyer rolü üstlenerek patojen girişini engellerken, adaptif immün sistem, bariyer ihlali olduğunda bu patojenleri elimine etmekte ve immünolojik hafıza özelliği ile patojenlerle tekrar karşılaşılması durumunda hücrel mekanizmalarla hızlı bir yanıt oluşturmaktadır.^{5,6,7} COVID-19 hastalığında aşı gibi preventif veya küratif tedavilerin şu an için mümkün olmaması nedeniyle güçlü bir immün sistemin, hastalıkta önemli bir defansif noktayı oluşturduğu ileri sürülmektedir.^{2,6,7,8,9}

Mevcut literatür bu noktada beslenme ile bağışıklık sisteminin desteklenmesi hususuna atıf yapmaktadır.⁷ Bununla birlikte, bazı insanların hastalığı hafif asemptomatik evrede geçirirken bazılarının ciddi bir semptomatik evreye maruz kalması, hastalıkla ilgili bilimsel yanıt bekleyen diğer bir aşamadır.⁹

İmmün sistemde hücrel düzeydeki metabolik olayların değişime yol açtığı ve homeostazı etkilediği belirtilmektedir. Örneğin malnütrisyonla immüitenin bozulmasıyla enfeksiyon riskinin artması veya aşırı beslenmenin yarattığı inflamatuvar yanıt aktivasyonu, oksidatif stresin artması ve adaptif immün sistemin baskılanmasıdır.^{3,8,10} Dolayısıyla nutrisyonel dengenin korunması, sistemik homeostazın da korunmasına yardım etmektedir.¹¹

Correspondence Address/Yazışma Adresi: Emel Öktem Güngör, Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
EÖG ORCID: 0000-0001-7639-709X, NY ORCID: 0000-0002-4313-4477, SÇÖ ORCID: 0000-0002-3451-9834, E-mail: emeloktem@yiu.edu.tr

Received/Geliş Tarihi: 08.06.2020, **Accepted/Kabul Tarihi:** 08.06.2020

©Copyright 2020 by Journal of Health Science Yüksek İhtisas University
©Telif Hakkı 2020 Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi

Makro ve mikro nutrientlerin yeterli miktarda tüketimi, immün sistem fizyolojisinin devamlılığında önemlidir.^{2,6} Diğer bir deyişle, optimal beslenme, immün sistemin de fizyolojik olarak optimizasyonunu sağlamaktadır.⁷ A, C, D ve E vitamini ve çinko, selenyum gibi eser elementler immünitede rol oynayan bazı vitamin ve minerallerdir.^{2,5,6,8}

A Vitamini

A vitamini yağda eriyen vitaminler arasında yer almaktadır ve birincil fonksiyonları görme, büyüme ve epitelyel-mukozal dokuların bütünlüğü üzerinedir.¹² A vitaminin immün fonksiyon üzerindeki etkileri net olarak açıklanamasa da “anti-inflamasyon vitamini” olarak bilinmekte ve bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. İmmün fonksiyonun A vitamini tarafından modülasyonunun kompleks olduğu ve A vitaminin pek çok farklı yoldan immün sistemi desteklediği bildirilmektedir.¹³ Bağışıklık fonksiyonunun artırılmasında hem hücresele hem de humoral bağışıklık yanıtlarında düzenleyici fonksiyon göstermektedir.² Müsin ve kreatinlerin teşviki, lenfopoez, apoptoz, sitokin ekspresyonu, antikor üretimi ve nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, monositler, makrofajlar, T ve B hücrelerinin gelişmiş fonksiyonu üzerine etkileri ile bağışıklık yanıtını destekler.^{4,14} A vitaminin COVID-19 enfeksiyonu üzerine etkisi net olarak açıklanamamış olsa da A vitamininin viral solunum yolu hastalıkları üzerinde yine immün cevap üzerinden etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca A vitamini eksikliğinin solunum yolu epitelyumunda siliyer, mukus ve goblet hücrelerinin kaybı, keratinizasyonda dahil olmak üzere patolojik değişikliklere neden olduğu ve klinik A vitamini eksikliğinin düşük solunum sistemi fonksiyonu ve artmış solunum sistemi enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.¹⁵ Viral hastalıklar için beslenme temelli müdahalelerin incelendiği bir çalışmada, A vitamini desteğinin özellikle hasta popülasyonda potansiyel faydalarının olduğu bildirilmiştir.² Başlangıçta A ve D vitamini yetersizliği olan çocuklarda bu vitaminlerin takviyeleri sonrasında yapılan influenza aşısının bağışıklık tepkilerini geliştirdiği belirlenmiştir.¹⁶

C Vitamini

C vitamini (yani askorbik asit), hem viral enfeksiyonları önlemede hem de kolajen biyosentezini sağlamada ve epitelyal bütünlüğün korunmasında birçok fizyolojik reaksiyon için gerekli bir antioksidan ve enzimatik kofaktör olarak bilinmektedir.^{2,17} İyi bir antioksidan özelliğe sahip olan C vitamini, zararlı reaktif oksijen türlerini temizlerken aynı zamanda da vücut hücre ve dokularını oksidatif hasara ve işlev bozukluklarına karşı korumaktadır.¹⁸ Ayrıca enfeksiyon bölgelerine yönelen lökosit, fagositoz ve bakteri öldürme, NK hücre aktivitesi, T lenfosit fonksiyonu (özellikle CD8 + sitotoksik T lenfositleri) ve antikor üretimi de dahil olmak üzere bağışıklık sistemi üzerinde çeşitli rolleri debulunmaktadır.⁷ Enfeksiyon sırasında C vitamini seviyeleri tükenebilir veya gereksinimi enfeksiyonun ciddiyetine bağlı olarak artış gösterebilir. Ağır vakalarda, vücutta düşen vitamin miktarını telafi etmek ve yeterli yüksek seviyelere ulaşmak için

gram dozlarda intravenöz (IV) uygulama gerekebilmektedir.¹⁸ C vitamininin solunum yolu enfeksiyonundaki bağışıklık düzenleyici etkileri bilinmesine karşın akut solunum yolu hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde C vitamini takviyesinin destekleyici kanıtı kesin değildir.⁴ İntravenöz yüksek doz C vitamininin sepsis ve septik şok tedavisinde önemli faydaları bulunduğu dair pek çok kanıt mevcutken hastalığın erken döneminde solunum sıkıntısı ile hastaneye yatırılan erken tanı COVID-19 hastalarında oluşabilecek enflamatuvar komplikasyonları hafifletmek için yüksek doz C vitamini ile birlikte IV glukokortikoid tedavisi ile desteklenmesi gerektiğine dair görüşler bulunmaktadır.^{19,20}

D Vitamini

D vitamini, yağda çözünen ve immün sistem üzerine etkileri olan bir vitamindir.^{7,8} Yetersizliği, akut viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiş; antiviral etkinliğinde kişilerin D vitamini düzeyinin önemli olabileceği vurgulanmıştır.^{2,6} Aktif formu 1,25 dihidroksivitamin D₃’tür.^{6,7} D vitaminin immün modülatör rolü, birçok bağışıklık hücresinde reseptörlerinin olmasına ve bu hücrelerden aktif metabolitin sentezlenebilmesine dayandırılmaktadır.⁷ Viral enfeksiyonlardaki koruyucu mekanizması ise bariyer görevi görmesi, tight gap ve adherens junctions gibi bağlantı noktaları ve birleşme yerlerinde epitelyal hücre bütünlüğünü sağlaması, antimikrobiyal peptitlerin (katelisin) indüklenmesi ile adaptif immunitiyi desteklemesine dayandırılmaktadır.^{7,21} Vitamin D, COVID-19 hastalığında da gözlemlenen sitokin fırtınasını azaltarak hücresele bağışıklığı desteklemektedir.²¹ Özellikle Avrupa ülkelerinde D Vitamini düzeyi ve COVID-19’lu vaka sayısı arasında ters bir korelasyon bulunmuş, 30nmol/L’den düşük serum 25 (OH) vitamin D’yi Avrupa Kalsifiye Doku Çalışma Grubu yetersizlik olarak tanımlamıştır.²² Buna göre ölüm oranlarının yüksek olduğu İtalya ve İspanya’da, risk grubu olan yaşlı popülasyonda D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. İlaveten İsviçre’de de aynı popülasyonda Vitamin D düzeyi düşük olmakla birlikte ölüm oranları İspanya, İtalya ve Fransa’ya göre daha düşüktür. Kuzey Avrupa ülkelerinin besin tüketimlerinde sıklıkla balığı tercih etmeleri ve besin zenginleştirmede D vitamini kullanmaları, bu ülkeleri vaka ve mortalite oranlarında avantajlı bir duruma getirdiği belirtilmektedir.²² Ancak COVID-19 ve D vitamini arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.²²

E Vitamini

Aktif formu α-tokaferol olan E vitamini yağda çözünen, antioksidant bir özelliği ile immün sistemine olumlu katkısı olan bir vitamindir.^{5,7,23} Yetersizliği, hücresele ve humoral immünitede, T ve B lenfosit fonksiyonlarında bozulmayla ilişkilendirilmektedir.^{2,5} E vitaminin immün modülatör rolünü, bağışıklık hücre zarlarında, lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisiyle, diğer hücrelerde ise reaktif oksijen türlerini uzaklaştırılması ve oksidatif stresin azaltılması yoluyla gerçekleştirdiği ve hücresele bütünlüğü koruduğu

belirlenmektedir.²³ E vitamini takviyesinin huzur evinde yaşayan bireylerde (617 kişi) randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak yapıldığı bir çalışmada, 200 IU/gün E vitamini takviyesinin üst solunum enfeksiyon riskini azaltırken, alt solunum yolu enfeksiyonlarında aynı etkiyi göstermediği belirtilmiştir.²⁴ Yine aynı popülasyonda yapılan diğer bir randomize kontrollü çalışmada ise, 200 mg/gün vitamin E suplementasyonunun, solunum enfeksiyonlarının şiddeti, süresi ve indisidansına bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.²⁵ İlaveten COVID-19'da suplement takviyesinin önleyici ve tedavi edici etkisinde kanıtların yetersiz olduğu belirtilirken, ilaç kullanan bireylerde etkileşimlerin olabileceği unutulmaması gereken noktalar arasında gösterilmektedir.¹⁷

Çinko

Çinko, büyüme-gelişimde ve bağışıklık fonksiyonunun korunmasında önemli rol oynayan, aynı zamanda enzimatik fonksiyonların çoğuna ve insan vücudundaki transkripsiyon düzenlemelerine önemli katkıları olan önemli bir mikrobesin ögesidir.^{2,4} Metabolizmada 300'den fazla enzim ve 1000'den fazla transkripsiyon faktörü, fonksiyon gösterebilmek için çinkoya gereksinim duymaktadır.²⁶ Çinko, NK (Natural Killer) hücreleri ve nötrofiller dahil olmak üzere spesifik olmayan bağışıklığı düzenleyen hücrelerin normal işlevi ve gelişimi için gereklidir.⁴ Çinko eksikliği günümüz yaşam koşullarında çok yaygın olarak görülmektedir.⁴ Çinko eksikliğinde T helper hücreleri (Th1-Th2) arasındaki denge bozulur ve Th1 sitokinleri ciddi oranda azalırken, Th2 sitokinleri daha az oranda etkilenir.^{7,26} İn vitro çalışmalar, çinkonun rinovirüs, solunum sinsityal virüsü ve şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü'nün (SARS CoV) dahil olmak üzere çeşitli solunum patojenlerinin etkilerini değiştirdiğini göstermektedir. Geniş kapsamlı çalışmaların yer alan bir sistematik derlemede ise, çinko takviyesinin soğuk algınlığı süresini 1.65 gün azalttığına dair orta kalitede kanıt bulunmuştur.^{17,27} Çinko, koronavirüsler gibi RNA virüsleri tarafından ihtiyaç duyulan RNA polimerazının çoğalmasını inhibe eder, bu da çinkonun RNA virüslerine karşı konak savunmasında önemli bir rol oynayabileceğini gösterir. İnfluenza virüsünün in vitro replikasyonu çinko iyonofor pirolidin tarafından inhibe edildiği ve çinkonun in vitro SARS-CoV replikasyonunu inhibe edebileceğine dair göstergeler bulunmaktadır. Buna ek olarak, çinko bağlayıcı metalloproteinler de antiviral savunmada önemli bir rol oynamaktadır.^{7,28} Yapılan çalışmalarda ise COVID-19 teşhisi koyulan hastalarda intraselüler pH artış göstermektedir. Tedavi amaçlı verilen klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) intraselüler pH artışında hastalığı önemli derecede inhibe edici etkisi vardır. Klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ)'e ek olarak verilen çinko, hastalığın seyrinde hızlı bir iyileşmeye etki ettiği görülmektedir.^{29,30}

Selenyum

Selenyum tiroid hormonu metabolizması, antioksidan savunma ve immün sistemin düzenlenmesi başta olmak üzere vücutta

birçok mekanizmada rol alan ve birçok enzime kofaktör olarak katılan esansiyel bir elementtir.³¹ Ayrıca selenyum, selenoproteinler üzerinden kontrol ettiği hücrel redoks sinyalizasyonları, hidrojen peroksit detoksifikasyonu ve lipid oksidasyonundaki görevleri sebebi ile antioksidan olarak kabul edilmektedir.³² Selenyumun bir antioksidan olması ve immün sistemi desteklemedeki potansiyel rolü dışında selenyum eksikliğinin, RNA virüslerinin mutasyonlarını, çoğalmasını ve virülansını teşvik edeceği, selenyum'un RNA viral enfeksiyonlarında klinik yararlarının olduğu bildirilmektedir.³³ Çin'in 17 şehrinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada saçtan alınan örnekler ile tespit edilen selenyum miktarı ile COVID-19 iyileşme oranları arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.³⁴ COVID-19 vakalarının özellikleri incelendiğinde, özellikle yaşlı popülasyonun selenyum yetersizliği riski altında olduğu ve bu nedenle COVID-19'a karşı savunmasız olabilecekleri de düşünülmektedir.³⁴ Farklı bir çalışmada, selenyum takviyesinin selenoprotein W mRNA'yı önemli ölçüde geliştirdiği ve influenza aşılmasından sonra doz bağımlı bir selenoprotein S gen ekspresyonu meydana geldiği gözlemlenmiştir.³⁶

Sonuç

İmmün sistem, vücudun doğal savunma mekanizmasıdır. Doğru çalıştığında pek çok hastalığı önler, hastalıkların semptomlarını iyileştirir, süresini kısaltır. Beslenme ise yaşamın her evresinde bağışıklık homeostazını koruyan ve geliştiren temel unsurdur.

Deneyisel araştırmalar, makro ve mikro besin ögesi eksiklikleri olan insanlarla yapılan çalışmalar sayesinde bir dizi vitamin (A, C, D ve E) ve eser elementlerin (çinko, selenyum) insan bağışıklık sistemini desteklemede ve enfeksiyon riskini azaltmada kilit rolleri olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda diğer vitaminler ve eser elementler, amino asitler ve yağ asitleri dahil olmak üzere diğer temel besinler de bu konuda önemlidir.

Sağlıklı ve dengeli beslenme, her besin grubundan önerilen kadar tüketmek insan vücudu için gerekli makro ve mikro besin öğelerinin alınmasını gerektirir.

Salgın sırasında birçok yerde çelişkili ve yanlış bilgiler gündeme gelebilmektedir. İnsanları sağlıklı beslenme konusunda doğru bilgilendirmede Diyetisyenin rolü oldukça önemlidir.

COVID-19'un tedavisi için mevcut kılavuzlar, diyet takviyeleri hakkında yorum yapmamaktadır ve şu anda, klinik çalışmalar yoluyla kullanım dışında herhangi bir farmakolojik müdahaleyi yaygın olarak önermemektedir.

Kaynaklar

1. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy Nature Reviews Immunology 2020;20:269-270.
2. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2020;14:362-382.

3. Butler J M, Barrientos M R. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and immunity* 2020;1591:30537-7.
4. Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clinical Immunology* 2020; 215:108409.
5. Stipp M M. SARS-CoV-2: Micronutrient optimization in supporting host immunocompetence. *International Journal of Clinical Case Reports and Reviews* 2020; 2(2):1-11.
6. Clader C P, Carr C A, Gombart F A, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020;12:1181.
7. Calder C P. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;0.
8. Khaled B M, Benajiba N. The role of nutrition in strengthening immune system against newly emerging viral diseases: case of SARS-CoV-2 The North African Journal of Food and Nutrition Research 2020; 04:240-244.
9. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation* 2020; 27:1451-1454.
10. Sanders J, Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clinical Medicine* 2010;10:624-627.
11. Alwarah Y, Kirenan K, MacIver J. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front. Immunol* 2018; 9:1055.
12. Ross SA, McCafferty PJ, Drager UC, Luca LM. Retinoids in Embryonal Development. *Physiological Reviews* 2000;80:1022-46.
13. Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of Vitamin A in the Immune System. *J of Clin Medicine*. 2018;7:1-16.
14. Jee J, Hoet AE, Azevedo MP, Vlasova AN, Loerch SC, Pickworth CL, et al. Effects of dietary vitamin A content on antibody responses of feedlot calves inoculated intramuscularly with an inactivated bovine coronavirus vaccine. *Am. J. Vet. Res.* 2013;74:1353-62.
15. Semba RD. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58:719-27.
16. Patel N, Penkert RR, Jones BG, Sealy R, Surman SL, Sun Y et al. Baseline Serum Vitamin A and D Levels Determine Benefit of Oral Vitamin A&D Supplements to Humoral Immune Responses Following Pediatric Influenza Vaccination. *Viruses*. 2019;11:907
17. Adams K K, Baker L W, Sobieraj M D. Myth busters: Dietary supplements and COVID-19. *Annals of Pharmacotherapy* 2020;1-7.
18. Carr A.C, A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19 *Carr Critical Care* (2020) 24:133.
19. Erol A, High-dose intravenous vitamin C treatment for COVID-19, 2020.
20. Cheng R Z, Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)?, *Medicine in Drug Discovery* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028> Erişim tarihi: 06/06/2020.
21. Grant B W, Lahore H, McDonnell L S, Baggerly A C, French B C. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Death. *Nutrients* 2020;12:988
22. Ilie C P, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research* 2020; 1-4.
23. Lewis D E, Meydani N S, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life* 2019;71:487-494.
24. Meydani N S, Leka S L, Fine C B, Dallal E G, Keusch T G. Vitamin e and respiratory infections among elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:828-836.
25. Graat M J, Schouten G E, Kok J F. Effect of Daily vitamin E and multivitamin-mineral supplementation on acute respiratory tract infections. *JAMA* 2002;288: 715-721.
26. Şahin H. Çinko, İmmün Sistem ve Enfeksiyon Etkileşimleri. *Türkiye Klinikleri J Nutr Diyet Özel Konular*. 2016; 2:77-81.
27. Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2012;184:551-561.
28. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr* 2019;10: 696-710.
29. Derwand R, Scholz M. Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/ hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19? *Medical Hypotheses* 142 (2020) 109815.
30. Carlucci P M, Ahuja T, Petrilli C. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036> Erişim tarihi: 06/06/ 2020
31. Kangalgil M, Yardımcı H. Selenyumun insan sağlığı üzerine etkileri ve diyabetes mellitus ile ilişkisi. *Bozok Tıp Derg.* 2017; 7:66-71.
32. Fisunoğlu M. Selenyum, İmmün Sistem ve Enfeksiyon Etkileşimleri. *J Nutr Diet-Special Topics*. 2016;2: 82-6.
33. Hiffler L. Selenium and RNA viruses interactions: Potential implications for SARS-Cov-2 infection (COVID-19). SSRN- preprint
34. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman M. Association Between Regional Selenium Status and Reported Outcome of COVID-19 Cases in China. *Am J Clin Nutr.* 2020; 111: 1297- 99.
35. Verity R, Okell L, Winskill P, Whittaker P, Dannenburg G, Thompson H. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet*. 2020;20: 669-77.
36. Goldson AJ, Fairweather-Tait SJ, Armah CN, Bao Y, Broadley MR, Dainty JRFurniss C. et al. *Plos ONE*. 2011;6: e14771.

COVID-19 Pandemi Sürecinin Tüketicilerin Gıda Ürünlerini Satın Alma Davranışları Üzerindeki Etkisi: Bir Literatür Taraması

Effect of COVID-19 Pandemia Period on Consumers' Buying Behavior of Food Products: A Literature Review

Alişan BALTACI, Hakan AKAYDIN

Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Ankara

ÖZ

Bu çalışmada 2019 yılında Çin'de baş gösterip bütün dünyaya yayılan COVID-19 pandemisinin tüketicilerin gıda satın alma davranışına etkileri, yapılan literatür taraması ile tündengelim yöntemi kullanılarak aktarılmaya çalışılmaktadır. Yapılan taramadan anlaşıldığı üzere tüketicilerin özellikle izolasyon, karantina ve sokağa çıkma yasağı uygulamaları ile sürecin getirdiği ekonomik ve psikolojik belirsizlikler sebebiyle temizlik malzemesi, gıda ve benzeri temel ihtiyaçları stoklama eğilimlerinin artabileceği; bu durumun da piyasada arz/talep dengesizliklerine sebep olabileceği hatta bazı tüketicilerin ihtiyaç duydukları ürünlere ulaşmasına mani olabileceği de görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, pandemi, tüketici davranışı, gıda, stoklama

ABSTRACT

The aim of this study is explaining the effects of the COVID-19 pandemic on consumers' buying behavior of food products by reviewing the literature with a deductive approach. Based on the current literature, it can be said that the perceived pressure of the consumers is arising from the isolation, quarantine and lockdown which bring the economical and psychological uncertainty. As a result, consumers' tendency of hoarding for the basic needs like food products may increase. This unexpected increasment may also cause fluctuations on supply and demand balance. Because of these fluctations, people may have trouble access the goods they need.

Keywords: COVID-19, pandemic, consumer behavior, food product, hoarding

Cite this article as: Baltacı A, Akaydin H. COVID-19 Pandemi Sürecinin Tüketicilerin Gıda Ürünlerini Satın Alma Davranışları Üzerindeki Etkisi: Bir Literatür Taraması. YIU Sağlık Bil Derg 2020;1:57-64.

Giriş

Tüketici davranışı, pandemi süreci ile beraber hızlı ve büyük bir değişime uğramıştır. İnsanlar izolasyon tedbirleri ile beraber temel ihtiyaçlara odaklanarak virüs riskinden korunabilmek için kalabalık yerlerden, özellikle de perakende noktalarından uzaklaşmaya başlamışlardır. Buna istinaden pek çok işletmenin de kapılarını kapatmak zorunda kalması ile beraber tüketiciler her zamanki tüketim rutinlerini terk etmek zorunda kalmışlardır. Ürünlerin bulunabilirliğine yönelik artan endişeler paniği körüklemiş ve hesapsız, toptan satın alma davranışını da beraberinde getirmiştir. Bu süreçte tüketiciler kendilerini koruyabilmek için daha fazla toptan alım, düşük temaslı alışveriş ve kalabalıktan kaçınma davranışı sergileme eğilimi göstermektedirler. Şüphesiz bunda devletlerin süreci yoğun bir tedbir ve bilgilendirme çabası ile atlatmaya çalışmasının da bir etkisi vardır.

Eğlence, lokanta ve otelcilik gibi zaruret düzeyi yüksek olmayan sektörlerde gerek çalışanların evlerini terk edememesi ile arz yönünde; gerekse tüketicilerin bulaşma riskinden kaçınmak için bu yöndeki satın alma kararlarını eyleme dökmemeleri sebebi ile talep yönünde bir daralma yaşanmıştır. Diğer taraftan madencilik ve imalat sektörleri gibi sektörlerde ise arz fazlaları meydana gelmiştir.¹ Dolayısı ile hem hizmet hem de imalat sektörlerinde hayatın olağan akışının dışında bir takım gelişmeler yaşandığı aşikardır. Bu gelişmelerin seyrinin nasıl olacağı veya ne kadar süreceği ise belirsizliğini korumaktadır.

Ortaya çıkan ekonomik belirsizlik, tüketicilerde ekonomiye dair bir güvensizlik ve kaygıya sebep olmakta ve tüketme niyetleri üzerinde olumsuz bir etkiye sebep olabilmektedir.¹ Tüketiciler satın alma kararlarını ertelleyerek yahut bu kararlarından

vazgeçerek kendilerini koruma yoluna gitmektedirler. Bunun istisnası ise gıda, temizlik ve sağlık ile ilgili ürünlere yönelik olarak tüketicilerin stok yapmak sureti ile taleplerini arttırmış olmalarıdır.

Bu çalışmada pandeminin ekonomik sonuçlarının tüketici davranışlarına gıda satın alma davranışı özelinde nasıl yansıdığı irdelenmektedir.

COVID-19 Pandemi Sürecine Genel Bir Bakış

Her geçen gün halk sağlığını tehdit eden yeni viral hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Özellikle koronavirüsler bu salgınlarla adını duyurmuş olan bir virüs ailesidir ve son yirmi yılda, iki ayrı koronavirüs salgını yaşandığı bilinmektedir.²

Bunlardan ilki, Kasım 2002’de Çin’de başlayan SARS-CoV, büyük çaplı bir salgın başlatmış ve yaklaşık 8000 vaka ve 800 ölümle sonuçlanmıştır.³ Diğeri de, Ortadoğu solunum sendromu koronavirüsü olarak 2012’de Suudi Arabistan’da başlamış ve yaklaşık 2.500 vaka ve 800 ölümle sonuçlanmış olan ve hala yayılma olmaksızın birbirinden ayrı vakalar halinde görülmeye devam eden MERS-CoV’dur.⁴ Bunlara ek olarak, farklı bir virüsten kaynaklanan ve kuş gribi olarak da bilinen ve H1N1 virüsünden kaynaklanan salgın ise 2009’da ortaya çıkmış ve ciddi sonuçlar doğurmuştur.⁵

Görülmektedir ki, geniş bir RNA virüsü ailesi olan koronavirüsler, ortaya çıkan solunum yolu hastalık salgınlarının ana patojenleri haline gelmiştir. Büyük kitleleri etkileyen ve yüksek ölüm oranlarıyla seyreden bu salgınların birçoğunun ortak noktası, hastalığın kaynağının hayvanlardan insanlara geçen zoonotik patojenler olmasıdır.⁶

2019 yılında ortaya çıkan ve tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 salgını ise Çin tarafından 31 Aralık 2019’da Dünya Sağlık Örgütü’ne Wuhan kentinde kaynağı tespit edilemeyen bir solunum yolu rahatsızlığının ortaya çıktığını ve süratle yayıldığını bildirmesi ile gündeme gelmiştir.⁷ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu oluşan şikâyetlerin sebebini ilk olarak 12 Ocak 2020’de 2019-nCoV ismiyle yeni tip bir korona virüs olduğunu açıklamış ve ardından 11 Şubat 2020’de bu yeni virüs, SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (2). Wuhan’daki ilk raporundan ardından DSÖ tarafından COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) olarak belirlenmiş olan hastalık hızla küresel bir salgın yaratarak dünyaya yayılmıştır.⁸

Son aylarda Dünyada 30’dan fazla ülkede hızla yayılan COVID-19’un kuluçka sırasında bulaşıcılığı, onu diğer bulaşıcı hastalıklardan farklı kılan önemli özelliklerinden biri olarak değerlendirilmektedir.⁹ Ocak ayının sonuna kadar, ilk ölüm vakasını 7 Şubat’ta yaşayan Kanada hariç olmak üzere, G7 ülkelerinin tamamında COVID-19 kaynaklı olduğu doğrulanan ölüm vakaları bildirilmiştir. Süreç içerisinde salgının merkez

üssünün önce Çin’den Avrupa’ya kaydığını, daha sonraysa Amerika Birleşik Devletlerinin vaka sayısında dünyada ilk sıraya yerleştiğini söylemek mümkündür.¹⁰ Başlangıçta salgın hakkında çoğu bilginin kamuoyu ile açıklıkla paylaşılmadığı da bilinmektedir. Bu bağlamda, salt test sayıları baz alındığında, sadece klinik olarak hastalanan ve semptomları gösteren hastaların tespit edilebildiği ve teste tabi tutulabildiği, bu nedenle muhtemelen enfekte olmuş daha fazla hasta olduğu da söylenebilir.¹¹

Dünyadaki ülkelerin çoğunu ciddi anlamda etkileyen COVID-19 salgınında, bu etkilerin büyüklüğü ülkeler arasında farklılık göstermektedir ve bazı ülkeler hastalığın yayılmasını sınırlamak ve ölümleri önlemek konusunda diğerlerine göre daha başarılı olmuşlardır.¹²

Amerika Birleşik Devletleri pandemi sürecini önemli sayıda can kaybı ve ekonomik düşüş ile sürdürürken;¹³ bunun tam tersi olacak şekilde Almanya’nın gerek ekonomik zararları en aza indirmek gerekse vatandaşlarının sağlığını korumak için aldığı tedbirlerle süreci daha iyi yönettiği görülmekte;¹⁴ G. Kore’nin ise sert tedbirler yerine test sayısını arttırmak ve teknolojik yöntemler aracılığı ile hastalığı çevrimiçi izleyerek salgının yayılmasını kontrol altında tutmayı büyük ölçüde başardığı bilinmektedir.¹⁵

Salgının yayılması ile birlikte Türkiye’de de Sağlık Bakanlığı bünyesinde bir bilim kurulu oluşturulmuş ve COVID-19 rehberi yayınlanmıştır.¹⁶ Ardından Çin’den ülkemize gelen yolcuların vücut sıcaklıkları termal kamera ile ölçülmeye başlanmış ve 30 Ocakta acil durum ilan edilmesi ile Çin’den gelen uçuşlar durdurulmuş, umreden ve yurt dışından gelenler 14 gün öğrenci yurtlarından karantinaya alınmış ve 16 ülkeye de uçuşlar durdurulmuştur.¹⁷

Türkiye’de ilk vakanın görülmesinin ardından toplu buluşma sahalarına kısıtlama getirilmesi, 16 Mart’ta tüm yüz yüze eğitim öğretime ara verilmesi, 65 yaş üzerine sokağa çıkma yasağı ve 71 ülkeye daha uçuşların durdurulması gibi önlemler sıklaştırılmış, Mart ortasında evde kal çağrısı ile yapımı başlamış olan pandemi hastaneleri tamamlanmıştır.¹⁸ Vaka sayısının artması üzerine, şehirlerarası yolculuklar sınırlandırılmış, 20 yaş altına da sokağa çıkma yasağı gelmiş, 31 şehrin giriş çıkışları kapatılmış ve maske takma zorunluluğu ile hafta sonları sokağa çıkmanın yasaklanması gibi daha ağır tedbirler alınmıştır. Bunların yanında halkın maddi olarak zarar görmemesi için maske fiyatlarının durdurulması, ardından tavan fiyat belirlenmesi, bir takım önlemler de alınmıştır.¹⁶

Sağlık Bakanlığı, pandemi ile mücadele kapsamında, salgın önlemede oldukça iyi sonuçlar alınmasını sağlayan fiyasyonu da etkin bir şekilde kullanmıştır.¹⁹ Tıbbi bir terim olarak birbirinden kaynaklanan veya birbirini üreten şeylerin bağlantısını ifade eden, enfekte olduğundan şüphelenilen herhangi bir COVID-19

vakasının, temas ettiği diğer bireylerin sistematik bir şekilde izlenmesi ve izolasyonu ile bulaşma zincirinin önünü kesmesinin hedeflendiği filyasyon, SARS, MERS, Ebola gibi salgınlarda da başarılı bir şekilde kullanılmıştır.²⁰ 31.05.2020 itibarıyla Türkiye'deki, güncel durum Tablo 1'de verilmiştir:

Tablo 1. Türkiye'de Güncel Durum (06.05.2020 itibarıyla) *Kaynak: Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi*

Yapılan Toplam Test	2.267.412
Kayda Geçen Toplam Vaka	168.340
Ölümlle Sonuçlanan Toplam Vaka	4.648
Toplam Yoğun Bakım Hasta Sayısı	592
Toplam Entübe Hasta Sayısı	269
Sağlığına Kavuşan Hasta Sayısı	133.400

Pandemi Sürecinin Küresel Ekonomik Etkileri

Modern ekonomiler birbiri ile bağlı karmaşık ağlardır. Bu ağlarda; çalışanlar, işletmeler, tedarikçiler, tüketiciler, bankalar gibi daha pek çok aktörler bulunmaktadır ve her bir aktör diğerinin müşterisi, çalışanı, borç vereni konumundadır. Dolayısı ile ortaya çıkan krizin bireysel ve kolektif olarak yıkıcı bir domino etkisi yaratmış olması şaşırtıcı değildir.²¹

Dünya Ekonomik Forumu²² tarafından yapılan açıklamaya göre Ocak-Mart 2020 aralığında dünya ekonomisi %12 düzeyinde daralma göstermiştir. Bu daralmanın önüne geçebilmek ve dengeyi sağlayabilmek için pek çok devlet yüksek miktarlarda tedbir amaçlı ekonomik paketleri açıklamıştır. Ülkemizde de bu konuda 18 Mart 2020 tarihinde “Ekonomik İstikrar Kalkanı” paketi açıklanmış olup, yapılan açıklamaya göre paketin ekonomik büyüklüğü 100 milyar Türk Lirası'dır.²³

Ulaşım imkânları ülkeler hatta şehirlerarasında dahi kısıtlanmış olduğundan,²⁴ çalışanları iş yerlerinden, tüketicileri ise tüketimden uzak tutmanın²⁵ sonucunda ekonomik faaliyetlerin akışında bir yavaşlama olduğu söylenebilir. Ayrıca ulaşım talebinde meydana gelen azalmanın küresel olarak petrol fiyatlarını da etkilemekte olduğu görülmektedir.^{26,27}

Munbodth²⁸, sadece Birleşik Krallık genelinde cadde üzeri 20.000 perakende mağazasının pandemi sebebi ile piyasadan çekilmek zorunda kalacağını söylemektedir. Dolayısı ile sürecin sadece büyük işletmeleri değil, irili ufaklı yerel ve küresel tüm işletmeleri ilgilendiren bir boyutu olduğu anlaşılmaktadır.

Pek çok ülkede uygulanan karantinalar neticesinde tüketicilerin mal ve hizmet talepleri de düşmüştür. Bu durum imalatın ve tedarik zincirlerindeki faaliyetlerin de ulusal ve küresel olarak yavaşlamasına sebep olmuştur. Meydana gelen bu daralma işsizliği de beraberinde getirdiğinden talepte de düşmelere ve

dolayısı ile küresel bir durgunluğa sebep olabilecektir.²⁹ Ayrıca sürecin uzaması durumunda kredi kullanmış tüketicilerin ve işletmelerin temerrüde düşme ihtimalleri de yükselecektir.³⁰

Daha da önemli bir sorun, tüketicilerin ve şirketlerin düzeni bozulan piyasalarda pazar anomalilerine sebep olmalarıdır. Pandemi, hem talep hem arz şoklarına sebep olmuştur. Örneğin ülkemizde maske ve hijyen amaçlı ürünlere olan talebin artması sebebi ile ortaya çıkan gerçek dışı fiyatlardan dolayı devlet olaya müdahil olarak maske satışını 6 Nisan 2020 itibarıyla yasaklamış ve çevrimiçi mecrada kolonya, dezenfektan ve benzeri ürün fiyatlarını gerçek dışı şekilde yükseltenler hakkında Rekabet Kurumu marifeti ile çok sayıda işlem başlatmıştır.^{7,16}

Tüketicilerin harcamalarını azaltmaları talebi; üreticilerin de üretimi azaltması arzı düşürmüştür.³⁰ Küresel finansal piyasalar da değişimden etkilenmiş ve endekslerde düşüşler gözlenmiştir. Bu noktada piyasalarda iki tip müşteri ve işletmenin varlığından bahsedilebilir. Bunlardan birincisi ileri görüşlü beklentilere göre karar verenler; diğeri ise daha basit düşünen ve uzun vadede optimumu yakalamaya çalışanlardır.²⁴

Sürecin ekonomik çıktıları 1929 ekonomik krizi ile mukayese edenler bulunmaktadır. Yaşanan durumun doğal bir felaket olduğunu ve bunun “1929 Büyük Buhranı” ile en ufak bir paralellik göstermediğini söyleyen uzmanlar bulunduğu gibi,³¹ sürecin sonrasını “Daha Büyük Bir Buhran” olarak adlandıranlar da bulunmaktadır.³² Nihayetinde her ülke, kurum, sanayi, işkolu, işletme ve birey öyle veya böyle bu salgın sürecinden öyle veya böyle bir şekilde olumsuz yönde etkilenmiştir.

Pandemi Sürecinin Tüketici Davranışları Üzerinde Genel Etkileri

Küresel piyasalarda yaşanan belirsizliğin de tüketicilerin dünyayı algılamasında ve hareket tarzını belirlemede etkisi olduğu söylenebilir. Tüketim olgusunun çoğunlukla bir ihtiyaç veya bazı durumlarda bir istek sebebi ortaya çıktığı söylenebilir. İhtiyaç, bireyin yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olan bütün her şeyi kapsamakta ve bir gereklilik ifade etmektedir. Bu gerekliliklerin yeterince karşılanmaması durumunda birey varlığını sürdürememe riski ile karşı karşıya kalabilir. İstek ise gereklilikten ziyade bireyin arzuları, temennileri, özlamları ve eğilimleri ile ilgilidir ve bir gereklilik arz etmez.³³ Gereklilik barındırması sebebi ile konunun bilhassa ihtiyaçlar üzerinden ele alınmasının daha uygun olacağı değerlendirilmiştir.

Bilindiği üzere literatürde insan ihtiyaçlarını tanımlarken sıklıkla kullanılan iki yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar Maslow'un³⁴ beş basamaktan oluşan ihtiyaçlar hiyerarşisi ile Alderfer'in³⁵ üç basamaklı ERG (VİG) modelidir.

Yaşanan pandemi, Maslow'un İhtiyaçlar Hiyerarşisi'nde³⁴ tanımlanmış olduğu beş ihtiyaç basamağındaki ihtiyaçların

giderilmesine de mani olabilmektedir. Bu basamaklar ve olumsuz etkilenme sebepleri aşağıda paylaşılmıştır;

- Beden sağlığını bozma ihtimali sebebi ile fizyolojik ihtiyaçlar basamağı,
- Bireyin ekonomik imkanlarını tehdit etmesi sebebi ile güvenlik ihtiyaçları basamağı;
- İzolasyon ve karantina uygulamaları sebebi ile ortaya çıkan sosyal mesafeden ötürü ait olma/sevgi ihtiyacı basamağı,
- Hayatın olağan akışı sektöre uğradığı için saygınlık ve kendini gerçekleştirme basamağı.

Alderfer'in³⁵ ERG (VİG) modelinde ise bireyin üç ihtiyaç basamağından bahsedilmektedir; varoluşsal, ilişkisel ve gelişimsel. Alderfer'in³⁵ penceresinden bakıldığında her üç ihtiyaç basamağının da pandemi sürecinde tehdit altında olduğu söylenebilir.

- Var olma ihtiyacı, pandeminin ölümcül olabilme ihtimali sebebi ile tehdit altındadır,
- İlişkisel ihtiyaç basamağı izolasyon ve sosyal mesafe sebebi ile tam manası ile giderilemeyebilir,
- Gelişimsel ihtiyaçlarda ise hayatın olağan akışı genel bir sektöre uğradığı için giderilmesinde güçlükler meydana gelebilir.

Starr'a³⁶ göre ekonomik durgunluk dönemlerinde yiyecek, barınma, sağlık gibi karşılanmamış ihtiyaçlara yönelik tüketici harcamaları artmaktadır. Bunun sebebi tüketicilerin durgunluk esnasında geliri olsun veya olmasın kira ve kredi ödemeleri, yiyecek, eşya ve ilaç gibi temel ihtiyaçlarını karşılayıp karşılayamayacaklarına dair kaygı düzeylerinin yükselmesidir.³⁶ Bohlen vd.³⁷ ise ekonomik durgunluk dönemlerinde tüketicilerin keyfi veya pahalı harcamalardan varoluşsal ihtiyaçlara kaydıklarını söylemektedirler. Esasında durumu özetlemek gerekirse tüketicilerin davranışlarını maddi kaynaklarına göre stratejik olarak belirlediklerini söylemek yerinde olacaktır.

Reed ve Crawford³⁸ ekonominin yükseliş, durgunluk ve düzelleme dönemlerine yönelik olarak tüketicilerin davranışları üzerinde yaptıkları araştırmada tüketicilerin durgunluk dönemlerinde evde yemek yapma eğiliminin arttığını, dayanıklı tüketim malları almaktan kaçındıkları ve kirayı ödeyebilmeye daha fazla önem verdiklerini tespit etmişlerdir.

Pandemi sebebi ile meydana gelen ekonomik durgunluk sebebi ile tüketicilerin gerek Maslow'un İhtiyaçlar Hiyerarşisi penceresinden gerekse Alderfer'in³⁵ ERG modeli penceresinden ihtiyaçlarını giderebilme noktasında olumsuz yönde etkileniyor olmaları, tüketim davranışlarına

da yansiyacaktır. Tüketicilerin varlıklarını sürdürebilmek adına öncelikli ihtiyaçlar olan Maslow'un³⁴ tanımlamasıyla fizyolojik, Alderfer'in³⁵ tanımlaması ile varoluşsal ihtiyaçlarını giderebilmek, bu ihtiyaçlarını karşılayacak kaynakları tedarik etmek ve belli bir seviyenin altına düşmesi engellemek için çaba göstermeleri beklenebilir. Bu durum dördüncü ve beşinci basamak ihtiyaçların ertelenmesi veya güncellenmesi gibi sonuçlar da doğurabilir.

Pandemi Süreci ve Tüketicilerin Gıda Ürünleri Satın Alma Davranışları

Pandemi sürecinin tüketici davranışları üzerindeki etkilerinin pek azı net bir şekilde bilinmekle beraber lokantaların yerinde hizmet vermeye ara vermek zorunda kalmaları ile beraber ev dışında tüketilen gıda miktarında yaşanan azalma perakende gıda satışlarında bir artış şeklinde karşılık bulmuştur denilebilir. Bu durum; tedarikçilerin ürünlerini sektörler arasında kaydırmalarını gerektirmiş ve bir takım lojistik sorunlara sebep olmuştur.³⁹

Diğer taraftan sürecin getirdiği önemli gelişmelerden birisi de tüketicilerin özellikle gıda ve hijyen maddeleri ile ilgili olarak stok yapma eğilimlerinin artmış olmasıdır. Stoklama davranışının artışı ile beraber perakende sektöründe anlık bir talep yükselmesi de ortaya çıkmıştır.⁴⁰ Long ve Khoi⁴¹ COVID-19 pandemisi süreci içerisinde Vietnam'da yapmış oldukları çalışmada, tüketicilerin risk algısı ile gıda stoğu yapma eğilimi arasında doğru yönlü bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. İsveç'te yapılan ve 10-19 Mart 2020 aralığını kapsayan bir incelemede tüketicilerin normal şartlarda beklenenden daha fazla yiyecek satın aldıklarını ortaya konulmuştur. Bu yüksek alımlar sebebi ile 16 Mart tarihinde stokların tükenme noktasına gelmesinin oranının daha da artmasına mani olduğu söylenebilir.⁴² Kanada'da ise tüketicilerin gelecekte karantinada kalacakları varsayımı ile neredeyse bütün et reyonlarını boşaltacak kadar çok et satın aldıkları görülmüştür.³⁹ Almanya'da 1242 katılımcı üzerinde yapılan bir araştırmaya göre katılımcıların %14'ü pandemi sebebi ile yüksek miktarda dayanıklı gıda (makarna, pirinç, bakliyat, konserve vb) stokladıklarını belirtmişlerdir.⁴³ Paniğin yayılması ile beraber tüketicilerin rasyonel tutumlarını kaybetmeleri ve ihtiyaçlarından daha fazlasını satın almaya çalışmaları, stokların daha erken tükenmesine ve dolayısı ile bazı başka insanların bu kaynaklara erişmesine engel olabilmektedir.⁴¹ Tüketicileri stok yapmaya iten önemli sebeplerden birisi de asılsız dedikodular ve güvenilir olmayan kaynaklardan yayılan, tüketicinin stres ve korku düzeyini arttıran dezenformasyondur.⁴⁴

Yapılan araştırmalara göre pandemi sürecinde tüketicilerin uzun ömürlü gıdaları (dondurulmuş, konserve vb) taze gıdalara tercih ettikleri görülmektedir. Taze gıda yerine uzun ömürlü gıdaları tercih eden tüketicilerin bu ürünlere dair tecrübeleri arttıkça gelecekte taleplerinin de artacağı söylenebilir.⁴⁵

Pandemi sürecinde tüketiciler sağlıklı gıdalara daha fazla ilgi göstermeye⁴⁵ ve satın aldıkları gıdaların besin değerlerini dahi dikkate alarak kararlarını vermeye başlamışlardır.⁴⁶ İzolasyonun etkisi ile tüketicilerin bulaşı tehdidinden kaçınmak için beslenme şekillerini daha fazla bağışıklık artırıcı şekilde düzenlemeleri ve fiziksel aktivitelerinde meydana gelen azalma ile beraber uzun vadede bulaşıcı olmayan obezite ve benzeri hastalıkların ortaya çıkma ihtimali; buradan hareketle de gelecekte bu yönde hizmet veren sağlık kurumlarına olan tüketici talebinin artacağı söylenebilir.⁴⁴

Tüketicilerin bulaşı riski sebebi ile diğer insanlarla temastan kaçınmaya başlamaları, satış noktalarına erişimlerinin güçleşmesi gibi sebeplerle çevrimiçi mecralarda satılan yiyeceklerle yönelik talepleri de arttırmıştır. Örneğin Kanada’da pandemiden önce gıda maddelerinin %1,5’i internet üzerinden satılırken, sürecin ardından bu oran Mart ayının üçüncü haftası itibari ile %9’a yükselmiştir.⁴⁵

Özellikle evlerinde karantinada olan tüketicilerin çevrimiçi kaynaklarda alternatifleri değerlendirebileceği çokça zamanı olduğundan işletmelere düşen önemli görevlerden birisi de sunmakta oldukları ürünlere dair tüketicilere doğru bilgi akışı sağlayarak hatalı tercihlerde bulunmalarına mani olabilmektir. Verilen mesajlar kaygıyı azaltıcı, kanıta dayalı ve tüketici dostu bir şekilde tasarlanmalı; yanıltıcı olmamalıdır.⁴⁴

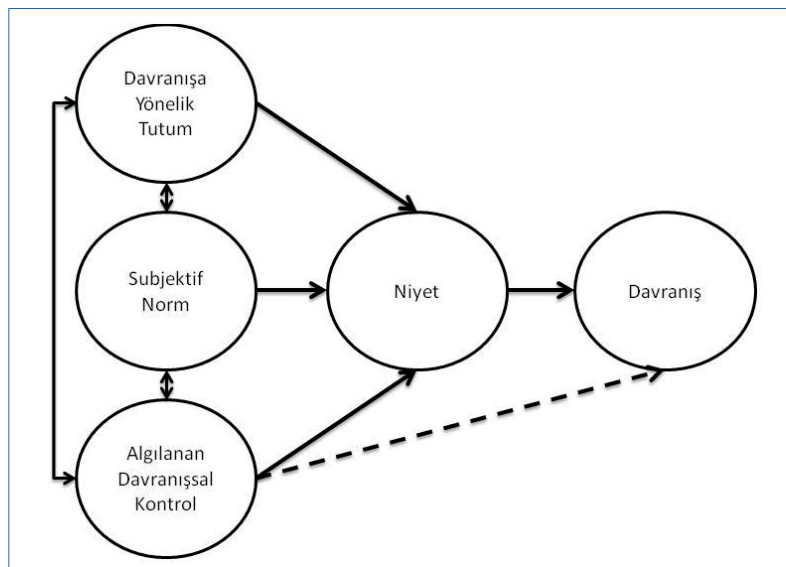
Tartışma ve Öneriler

Beslenmenin fizyolojik ve varoluşsal bir ihtiyaç olması sebebi ile gıda tüketimi de insanlar için kaçınılmazdır. Pandemi sürecinin başlaması ile beraber olağan tüketim davranışlarından uzak kalmak zorunda kalan tüketicilerin ilk karşılaştığı sorulardan biri de gıda tüketimini bu sistemde nasıl gerçekleştirecekleri olmuştur. Nihayetinde de stoklama, daha fazla çevrimiçi alışveriş, dışarıda yemek yemekten kaçınma, evde daha fazla yemek yapma gibi

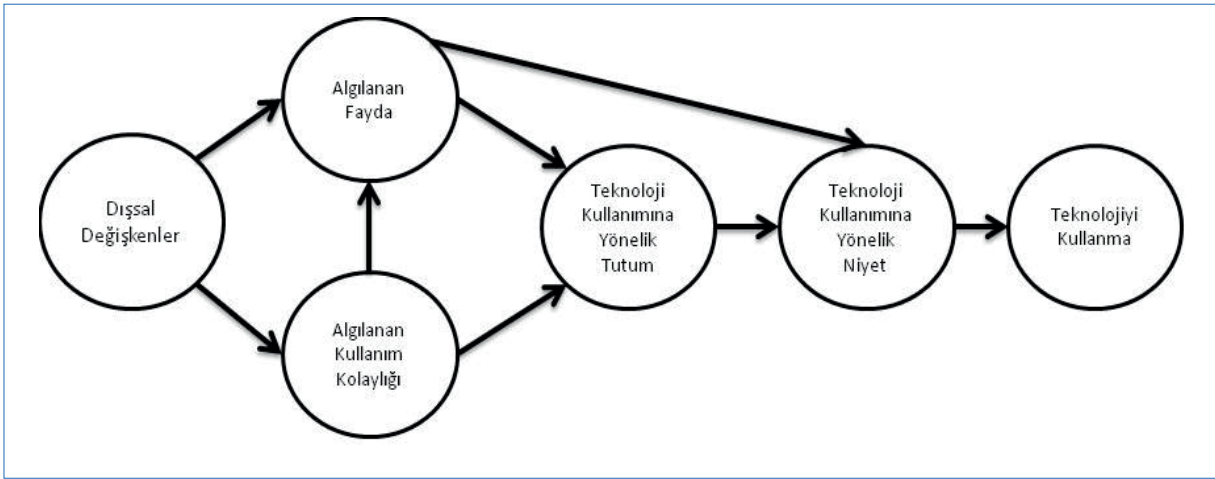
sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu sonuçları anlamlandırmada Planlı Davranış Teorisi ve Teknoloji Kabul Modeli’nin faydalı olabileceği tarafımızca değerlendirilmektedir.

Planlı Davranış teorisine göre bireyi davranışa götüren niyet ile ilgili üç belirleyici bulunmakta olup bunlar; davranışa yönelik tutum, subjektif norm ve algılanan davranışsal kontroldür (Şekil 1).⁴⁷

Davranışa yönelik tutum, bireyin davranışı sergilemesinin sonuçlarına dair düşüncelerinin olumlu veya olumsuz olarak ortaya çıkan bir değerlendirmedir.^{48,49} Süreçle beraber tüketicilerin kalabalık alanlarda bulunmaya ve sokağa çıkma yasakları sebebi ile temel düzey ihtiyaçları elde edemeyeceklerine yönelik olarak risk algılarının arttığı söylenebilir. Subjektif norm, bireyin kendi çevresinin davranışı gerçekleştirmek üzere bireye uyguladığı sosyal baskı olarak tanımlanabilir.⁵⁰ Süreç başladığından bu yana her bir birey, çevresinden bulaşıya maruz kalmaması için bir takım davranışları sergilemesi veya sergilememesi için bir ölçüde baskı görmektedir. Özellikle devlet tarafından yapılan uyarılar ve kısıtlamalar sebebi ile bu baskıyı muhtemelen en çok hissedenlerin de 20 yaş altı ve 65 yaş üstü bireyler olduğu çıkarımında bulunulabilir. Davranışsal kontrol bileşeni bireyin davranışı icra etmeye yönelik olarak sahip olduğu gücü ve kabiliyeti ifade eder.^{47,51} Subjektif normda olduğu üzere devlet iradesi tarafından getirilen sokağa çıkma yasağı, karantina, sosyal mesafe, izolasyon, belirli iş kollarının faaliyetlerine ara vermesi gibi tedbirler neticesinde tüketicilerin özellikle satın alma davranışları üzerindeki kontrollerini büyük ölçüde kaybettiklerini söylemek mümkündür. Nihayetinde planlı davranış teorisine göre bireyi davranışa gerçekleştirme veya gerçekleştirmemeye sevk eden bileşenlerin genel itibari ile tüketicileri özellikle kalabalık ve bulaşı riskinin yüksek olduğu yerlerden satın alma davranışından kaçınmaya; gıda ihtiyaçlarını karşılayamama riskine karşı stok yapmaya; bulaşıya karşı korunabilmek için sağlıklı gıdalar tüketmeye iteceği varsayımsal olarak söylenebilir.



Şekil 1. Planlı Davranış Teorisi, Kaynak: Ajzen, 1991:182



Şekil 2. Teknoloji Kabul Modeli, Kaynak: Davis vd., 1989: 985

Diğer taraftan bütün bu olumsuzlukların içerisinde tüketiciler fizyolojik ve varoluşsal ihtiyaçlarını^{34,35} giderebilmek için hala tüketmek zorundadırlar. Nitekim bu süreçte çevrimiçi alışverişte yaşanan artışın sebebi de şüphesiz ki pandemiden kaynaklanan sosyal mesafe, izolasyon, karantina ve sokağa çıkma yasağı gibi tedbirler olmuştur. Bunu teyit eden en önemli verilerden birisi Bankalararası Kart Merkezi'nin (BKM) yayınladığı istatistiklerdir. Bu istatistiklere göre ülkemizde Nisan 2020 için kartla yapılan ödemelerin %24'ü çevrimiçi mecralardan yapılmış olup Nisan-Mart 2020 verilerine göre bu süreçte 5 milyon kart ilk defa çevrimiçi alışveriş sitelerinde kullanılmıştır.⁵² Aynı şekilde özellikle perakendecilerin lojistik sistemlerini çevrimiçi siparişleri destekleyecek yeni imkânlarla yapılandırmak zorunda kalmaları da çevrimiçi alışverişin artacağına yönelik beklentilerinin bir sonucudur. Tüketicilerin pandemi sürecinde çevrimiçi mecra ya yönelmeleri durumu, kökleri Fishbein ve Ajzen'in "Gereççeli Eylem Modeli"⁵³ ile "Planlı Davranış Teorisi" içinde bulunan Davis'in^{54,55} "Teknoloji Kabul Modeli" ile açıklanabilir. Bu modele göre Ajzen'in^{47,48} davranışsal niyet olarak açıkladığı kavrama etki eden "algılanan yarar ve "algılanan kullanım kolaylığı" olmak üzere iki bileşen bulunmaktadır (Şekil 2).⁵⁶

Modelden hareketle fiziksel alışveriş imkanları kısıtlanan tüketicilerin çevrimiçi mecralarda tüketime devam edebilmeleri bu mecra dan algıladıkları faydayı arttırmış olabilir. Günümüzde akıllı telefonların ve bu cihazlarla internete erişimin kolaylığı, tüketiciler için çevrimiçi alışveriş deneyimleme imkânını da arttırmaktadır. Sınırsız sayıda çevrimiçi alışveriş seçeneği bulunması sebebi ile tüketicilerin en rahat kullanabilecekleri ve en düşük riskli mecraları seçecekleri düşünülebilir. Özellikle çevrimiçi alışveriş ilk defa tecrübe eden bir kitle olduğu da dikkate alındığında, pandemi sürecinin sona ermesi ile çevrimiçi alışveriş miktarlarındaki değişimlerin gözlenmesi ile sanal mecranın tüketici nazarında ne derece kabul gördüğü daha net anlaşılacaktır.

Tüketicilerin algıladıkları riskin düzeyi ve davranış kalıplarındaki değişim pandeminin ne kadar süreceğine, tedavinin ne zaman

bulunabileceğine ve pandemi sonrası hayatın nasıl olacağına bağlıdır.⁵⁷ Dolayısı ile pandemi sürecinin tüketici davranışları üzerindeki etkilerinin tamamının anlaşılabilmesi için öncelikle kontrol altına alınması gerektiği açıktır. Fakat tüketiciler bir ürünü satın almaya karar vermişse ve bu karar pandemi sebebi ile sonuçlanamamışsa muhtemelen bu kararlarını pandeminin etkileri geçince uygulamaya alacaklardır.

Bu noktada önemli olan soru düşen talebin gerçekten ertelenmiş harcamaların bir sonucu olarak mı yoksa bekle ve gör şeklinde ihtiyatlı bir bekleyişin veya süreç içerisinde artık gerçekleştirilmesinden vazgeçilmiş bir satın alma kararının mı sonucu olarak ortaya çıktığıdır. Ayrıca süreç içerisinde çevrimiçi alışveriş tercih eden tüketici kitlesinin bu davranışı sürdürüp sürdürmeyeceği de ampirik olarak ele alınması gereken bir diğer konudur. Bunun kesin cevabını ise büyük bir olasılıkla içinde bulunduğumuz "yeni normal"ın yakın geleceğinde alabileceğiz.

Kaynaklar

1. del Rio-Chanona RM, Mealy P, Pichler A, Lafond F, Farmer DF. 2020. Supply and demand shocks in the COVID-19 pandemic: an industry and occupation perspective. COVID Economics Vetted and Real-Time Papers, Centre for Economic Policy Research Press 2020; Issue 6: 65-103.
2. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları. COVID-19 Küresel Salgın Değerlendirme Raporu, TÜBA Raporları No: 34, ISBN: 978-605-2249-43-7, 4.
3. Cherry J.D. The chronology of the 2002–2003 sars mini pandemic, Paediatric Respiratory Reviews 2004; Volume 5, Issue 4, (December 2004): 262-269.
4. Altındış M. Yeni(den) koronavirüs (2019-Ncov) ve artan/artrılmış endişelerimiz. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Platformu. Erişim Adresi: <http://www.sdplatform.com/Dergi/1309/Yeniden-koronavirus-2019-nCoV-ve-artanartrilmis-endiselerimiz.aspx>. (Erişim Tarihi: 31 Mayıs 2020).
5. Cascella M, Rajnik A, Cuomo S, Dulebohn C, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). Erişim Adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. (Erişim Tarihi: 6 Haziran 2020).
6. Koçer ZA. Pandemi oluşumunda zoonotik patojenlerin önemi. Erişim Adresi: <https://covid19.tubitak.gov.tr/>. (Erişim Tarihi: 31.05.2020).
7. Anadolu Ajansı. Yeni tip koronavirüs salgınının 100 günü. Erişim Adresi: <https://www.aa.com.tr/tr/dunya/yeni-tip-koronavirus-salgininin-100-gunu-1798181>. (Erişim tarihi: 31.05.2020)

8. Lounis M, A descriptive study of the current situation of COVID-19 in Algeria. *Electronic Journal of General Medicine* 2020; 17(6): 1-4.
9. Zhao S, Chen H. Modeling the epidemic dynamics and control of COVID-19 outbreak in China. *Quantitative Biology* 2020; 8:11-19, <https://doi.org/10.1007/s40484-020-0199-0>
10. Baldwin R, Tomiura E. Thinking ahead about the trade impact of COVID-19In: Baldwin R and di Mauro BW eds. *Mitigating the COVID Economic Crisis: Act Fast and Do Whatever It Takes*. Centre for Economic Policy Research Press: London, 2020: 59-71
11. Nishiura H, Jung SM, Linton NM, Knoshita R, Yang Y, Hayash K. The extent of transmission of novel coronavirus in Wuhan, China. *Journal of Clinical Medicine*, 2020; Volume 9 / Issue 2: 1-5.
12. Türk Tabipleri Birliği COVID-19 Danışma ve İzleme Kurulu. COVID-19 Pandemisi, İki Aylık Değerlendirme Raporu. Erişim Adresi: <https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/covid19-rapor.pdf>. (Erişim Tarihi: 14.05.2020).
13. Mirvis PH. Reflections: US coronavirus crisis management-learning from failure Donald Trump and more. *Journal of Change Management* 2020; January-April 2020: 1-27
14. Plocinenik S. Financial “shield”: Germany’s actions to face the pandemic-fuelled economic crisis, *Polski Instytut Spraw Międzynarodowych, PISM Bulletin*, 2020; No. 50(1480), 19 March 2020: 1-2
15. Lee D, Lee J. Testing on the move: South Korea’s rapid response to the COVID-19 pandemic. *Transportation Research Interdisciplinary Perspectives* 2020; Volume 5 (May 2020): <https://doi.org/10.1016/j.trip.2020.100111>
16. Şenol C, Bırsel A. Türkiye’de COVID-19 (Coronavirüs) pandemisinin durumu ve algoritmik hesaplama göre gelecekteki durum analizi. *International Journal of Social, Humanities and Administrative Sciences* 2020; Vol 6, Issue 25: 535-546
17. Anadolu Ajansı. Türkiye’nin koronavirüs ile mücadele politikasına bilim kurulu yön veriyor. Erişim Adresi: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/turkiyenin-koronavirusle-mucadele-politikasına-bilim-kurulu-yon-veriyor/177215>. (Erişim Tarihi: 31.05.2020).
18. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi (SAYOD)* 2020; : 62-79
19. Sağlık Bakanlığı. Türkiye’deki güncel durum. Erişim Adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/>. (Erişim Tarihi: 31.05.2020)
20. Demirtaş T, Tekiner H. Filiation: a historical term the COVID-19 outbreak recalled in Turkey. *Erciyes Medical Journal* 2020; 42: 1-5.
21. Gourinchas PO. Flattening the Pandemic and Recession Curves. In: Baldwin R and di Mauro BW eds. *Mitigating the COVID Economic Crisis: Act Fast and Do Whatever It Takes*. Centre for Economic Policy Research Press: London, 2020: 31-39.
22. World Economic Forum. 5 charts that show the global economic impact of coronavirus. Erişim Adresi: <https://www.weforum.org/agenda/2020/03/take-five-quarter-life-crisis/>. (Erişim Tarihi: 7 Nisan 2020).
23. Anadolu Ajansı. Hükümet 100 milyar liralık ‘Ekonomik İstikrar Kalkanı’ paketini açıkladı. Erişim Adresi: <https://www.aa.com.tr/tr/ekonomi/hukumet-100-milyar-liralik-ekonomik-istikrar-kalkani-paketini-acikladi/1770907>. Erişim Tarihi: (20 Mayıs 2020).
24. McKibbin W, Fernando R. The Global Macroeconomic Impacts of COVID-19: Seven Scenarios. Centre for Applied Macroeconomic Analysis, Working Paper, February 2020, ISSN 2206-0332.
25. Baldwin R, Di Mauro WB. *Mitigating the COVID Economic Crisis: Act Fast and Do Whatever It Takes*. Centre for Economic Policy Research Press: London, 2020: 1-24.
26. Albuşescu C. Coronavirus and oil price crash: A note. Erişim Adresi: https://www.researchgate.net/publication/339946321_Coronavirus_and_oil_price_crash_A_note. (Erişim Tarihi: 18 Mayıs 2020).
27. Kingsly K, Kouam H. COVID-19, and Oil Prices (March 17, 2020). Erişim Adresi: <https://ssrn.com/abstract=3555880>. (Erişim Tarihi: 17 Mayıs 2020).
28. Munbodth E. Coronavirus: 20,000 high street shops that have closed during lockdown will never reopen. Erişim Adresi: <https://www.mirror.co.uk/money/coronavirus-more-20000-shops-closed-21756815>. (Erişim Tarihi: 29 Mart 2020).
29. De Vito A, Gomez JP. Estimating the COVID-19 cash crunch: Global evidence and policy. *Journal of Accounting and Public Policy* 2020; Volume 39, Issue 2, (March–April 2020): 1-14.
30. Gopinath G. Limiting the economic fallout of the coronavirus with large targeted policies. In: Baldwin R and di Mauro BW eds. *Mitigating the COVID Economic Crisis: Act Fast and Do Whatever It Takes*. Centre for Economic Policy Research Press: London, 2020: 41-47.
31. Cohan P. How COVID-19 Crunch Compares To Spanish Flu, Great Depression. Erişim Adresi: <https://www.forbes.com/sites/petercohan/2020/04/06/how-covid-19-crunch-compares-to-spanish-flu-great-depression/#3a43e91798d3>. (Erişim Tarihi: 17 Mayıs 2020).
32. Roubini NA. Greater Depression. Erişim Adresi: <https://www.project-syndicate.org/commentary/coronavirus-greater-great-depression-by-nouriel-roubini-2020-03>. (Erişim Tarihi: 19.05.2020).
33. Bakırtaş D, Demirhan H. İhtiyaç ve istek paradoksu: iktisadi ve metafizik bir yaklaşım. *Siyaset, Ekonomi ve Yönetim Araştırmaları Dergisi* 2015; Yıl:3, Cilt:3, Sayı:3: 71-87.
34. Maslow AH. A theory of human motivation. *Psychological Review* 1943, 50: 370-396.
35. Alderfer CP. An empirical test of a new theory of human needs. *Organizational Behavior and Human Performance* 1969, 4: 142-175.
36. Starr MA. Recession and the Social Economy. In: Starr MA eds. *Consequences of Economic Downturn. Perspectives from Social Economics*. New York : Palgrave Macmillan, 2011: 189-214.
37. Bohlen B, Carlotti S, Mihas, L. How the recession has changed US consumer behavior. *McKinsey Quarterly* 2010, 1: 17-20.
38. Reed S, Crawford M. How does consumer spending change during boom, recession, and recovery? U.S. Bureau of Labour Statistics 2014; 3: 1-6.
39. Rude J. COVID-19 and the Canadian cattle/beef sector: some preliminary analysis. *Canadian Journal of Agricultural Economics/Revue canadienne d’agroeconomie* 2020; Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/cjag.12228.
40. Baker SR, Farrokhnia RA, Meyer S, Pagel M, Yannelis C. How Does Household Spending Respond to an Epidemic Consumption During the 2020 COVID-19 Pandemic. NBER Working Paper No. 26949, April 2020.
41. Long N, Khoi B. An empirical study about the intention to hoard food during COVID-19 pandemic. *Eurasia Journal of Mathematics, Science and Technology Education* 2020; 16: 1-12.
42. Wetter E, Rosengren S, Törn F. 2020. Private Sector Data for Understanding Public Behaviors in Crisis: The Case of COVID-19 in Sweden. SSE Working Paper Series in Business Administration 2020:1, Stockholm School of Economics 2020.
43. Gerhold L. COVID-19: Risk perception and Coping strategies. 2020. <https://doi.org/10.31234/osf.io/xmpk4>.
44. Shahidi F. Does COVID-19 Affect food safety and security?. *Journal of Food Bioactives* 2020; 9: 1-3, <https://doi.org/10.31665/JFB.2020.9212>.
45. Richards TJ, Rickard B. COVID-19 impact on fruit and vegetable markets. *Canadian Journal of Agricultural Economics* 2020. Special Issue: 1-6. <https://doi.org/10.1111/cjag.12231>.
46. Shaikh A. 2020. Effective factors in changing the buying behavior of consumer due to covid-19. *Studies in Indian Place Names (UGC CARE Journal)* 2020; Vol:40, Issue:68 (March): 408-414.
47. Ajzen I. The theory of planned behaviour. *Organization Behaviour and Human Decision Process* 1991; 50: 179-211.
48. Ajzen I. From Intentions to Actions: A Theory of Planned Behavior. In Kuhl J & Beckman J. eds. *Action Control, From Cognition to Behaviour*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1985: 11-39.
49. Robbins S. Örgütsel Davranışın Temelleri (Tercüme Eden: Sevgi Ayşe Öztürk). ETAM Basım Yayın. Eskişehir, 1994.
50. Baker RK, White KM. 2010. Predicting adolescents’ use of social networking sites from an extended theory of planned behavior perspective. *Computers in Human Behavior* 2010; 26: 1591-1597.
51. Martin DS, Ramamonjiravelo Z, Martin WS. 2011. MEDTOUR: A scale for measuring medical tourism intentions, *Tourism Review* 2011; 66: 45-56.

52. Bankalararası Kart Merkezi. Dönemsel Bilgiler. Erişim Adresi: <https://bkm.com.tr/raporlar-ve-yayinlar/donemsel-bilgiler/>. (Erişim Tarihi: 21.05.2020).
53. Fishbein M, Ajzen I. (1975). Belief, Attitude, Intention, and Behavior: An introduction to Theory and Research. Massachusetts: Addison-Wesley, 1975.
54. Davis FD. Perceived usefulness, perceived ease of use, and user acceptance of information technology, MIS Quarterly 1989; 13: 319-340.
55. Davis FD, Bagozzi RP, Warshaw PR. User acceptance of computer technology: a comparison of two theoretical models, Management Science 1989; 35: 982-1003.
56. Zeren D. 2014. Teknoloji Kabul Modeli. Pazarlama Teorileri İçinde, Ed. Yağcı İM ve Çabuk S. İstanbul: MediaCat Yay, 2014: 171-186.
57. Lustig N, Mariscal J. How COVID-19 could be like the Global Financial Crisis (or worse). In: Baldwin R and di Mauro BW eds Mitigating the COVID Economic Crisis: Act Fast and Do Whatever It Takes. Centre for Economic Policy Research Press: London, 2020: 185-190.



