

COVID-19 PANDEMİSİNDE İYİLEŞME SÜREÇLERİ VE HASTALARIN EVDEN TAKİBİ

Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK, Doç. Dr. Mustafa ÇAKIRCA

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

COVID 19 pandemisi ülkemizde başladığı andan itibaren Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi pandemi hastanesi olarak kabul edildi ve aktif olarak çalıştı. Klinik, Radyolojik ve RT-PCR sürüntü örnekleri ile kesin veya olası COVID 19 tanısı konulan hastalar kabaca 3 gruba ayrıldı. Birinci grup tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çoğunluğu oluşturan (%80), hafif semptomları olan veya temaslı öyküsü olduğu için tarandığında pozitiflik saptan hastalardı. Bu grup hastalarda akciğer grafisi ve/veya Toraks BT sinde alt solunum yolu tutulumu yoktu. Klinik olarak saturasyon düşüklüğü, solunum sayısında artış, hipotansiyon, taşikardi gibi genel durumunda düşüklük gözlenmeyen ve hemogram ve kısa biyokimyasında (kan lenfosit sayısı $>800/\mu\text{L}$, serum CRP <40 mg/L, ferritin $<500\text{ng/mL}$, D-Dimer <1000 ng/mL) herhangi birisinde anlamlı bozukluk saptanmayanlardı. Bu hastalara tedavileri verilerek 14 günlük izolasyon kurallarına uyacak şekilde evde izlendiler. İkinci grup ise klinik, laboratuvar ve görüntülemelerinde anormal bulgular saptanması nedeniyle servislere yatırılarak izlendiler. Servislere yatırılan hastalardan tedavi sürecinde klinik ve laboratuvar ile takip edildiler. Bu takiplere göre tedavilere yanıtı kabul edilen ve düzelen hastalar evde izolasyon kuallarına uymak koşulu ile taburcu edildiler. Üçüncü grup ise servisteki tedaviye rağmen klinik ve laboratuvar olarak düzelmenin olmadığı, yoğun bakım da takibi gereken hastalardı. Bu hastaların yakın takip ve entübasyon ihtiyacı olabileceği için yoğun bakıma devredildi. Yoğun bakımda ex olanlar dışında genel durumu düzelen hastalar ise

tekrar servise alındı. Serviste takip ve tedavisi tamamlanan hastalar da izolasyon kurallarına uyacak şekilde taburcu edildiler.

COVID-19 pandemisinde, tanı koyduğumuz, çeşitli tedavileri denediğimiz ve farklı kliniklerin görüldüğü bu hastalarda bundan sonra ne yapacağız? Henüz cevaplarının bilinmediği veya hala ortak bir konsensus sağlanmayan bu hastalarda;

- İyileşme süreci nasıl olacak, kimler iyileşti kabul edilecek, ne kadar zamanda iyileşecek
- Evde nasıl takip edilecekler,
- İzolasyon da nelere dikkat edilecek,
- Bulaştırmıcılık ne zamana kadar devam edecek,
- Kalıcı organ hasarı oluşacak mı,
- Yeniden enfeksiyon gelişecek mi
- Oluşan antikorlar koruyucu mu ve koruyucu ise ne zamana kadar koruyacak?

406

Şimdi bu soruların cevaplarını tek tek bulmaya çalışalım. İlk olarak kimler iyileşti olarak kabul ediliyor ve iyileşme ne kadar zamanda geliyor? İster evde takip edilen hastalar olsun, isterse hastaneye yatırılan hastalar olsun klinik olarak olan şikayetlerin düzelmesi (öksürük, ateş, baş ağrısı, nefes darlığı, tat ve koku alma duyusunda azalma, ishal, kas ağrısı gibi) yetmez aynı zamanda fizik muayenede saptanan bozukluklarında (ateş, saturasyon düşüklüğü, solunum sayısında artış, hipotansiyon, taşikardi gibi) düzelmesi ve laboratuvar tetkiklerinde de varsa bir bozukluk onların da (hemogram, CRP, ESH, Pro-kalsitonin, Ferritin, Fibrinojen, D-Dimer, LDH, AST, ALT, kreatinin, CK, Troponin gibi) düzelmesi gerekir. Hastanın semptomsuz olması ve 48-72 saat içinde her hangi bir şikayet gelişmemesi durumunda tam iyileşme kabul edilir. Bulaştırmıcılık süresi ayrıca aşağıda anlatılacaktır.

Hastalanan kişiler ne kadar zamanda iyileşir? Literatüre baktığımız da COVID-19 hastalarının iki grup halinde değerlendirildiği görülüyor. Birinci grup, hafif ve orta düzeyde semptomları olan vakalardır ve 2

hafta içinde iyileştikleri görülmektedir. İkinci grup ise serviste veya yoğun bakımda takip edilmek zorunda kalınan ağır semptomları olan hastalarda ise iyileşme sürecinin 3-6 hafta sürdüğü saptanmış. Bizim klinik tecrübelerimize göre de serviste takip ettiğimiz (saturasyonları düşmeyen, solunum sayısı dakikada 30 un üzerine çıkmayan) hastalar da 1-2 hafta içinde kliniği ve varsa laboratuvar anormallikleri düzeldi. Diğer taraftan saturasyonu düşen, yoğun bakım ihtiyacı olan, veya komplikasyon gelişen (ARDS, Aritmi, Kardiyomiyopati, Tromboemboli, Sekonder enfeksiyonlar (Bakterial, Fungal) ve Sitokin fırtınası) hastaların hastanede kalış süreleri ve tam iyileşmeleri 3 haftanın üzerinde idi.

Diğer soru ise tedavisi tamamlanan hastaların evde takibi nasıl yapılmalıdır? Neler önerilmeli, nasıl tedbirler alınmalıdır? İzolasyona ne zaman son verilmelidir? Tedavisi tamamlanan hastalarda bulaştırmacılığın ne zamana kadar devam ettiği iyi belirlenmelidir, çünkü bu konuda bir fikir birliği henüz yoktur. Bu konuda iki tür strateji uygulanmaktadır. Birincisi zamana dayalı izolasyon uygulanmasıdır. Burada elde edilen kanıtların ilk hafta içinde bulaştırmacılığın yüksek olduğu ve sonrasında bulaştırmacılığını yitirdiğini gösteren çalışmalara dayanır. Ancak immun süprese olan hastalarda bulaştırmacılık sürenin 2 haftadan kısa sürede bittiğine dair yeterli veri olmadığından sekonder bulaşa neden olabilir. İkincisi ise RT-PCR sürüntü testlerine dayanan izolasyon uygulamalarıdır. Bu durumda iki nedenle sakıncalı olabilir. RT-PCR testlerinin çeşitli faktörlere bağlı duyarlılığının düşük olması nedeni ile yanlış negatiflik izolasyonun erken sonlandırılması ve sekonder yayılım riskinde artışa yol açabilir. Diğer taraftan, virüs kontrol önlemleri ve izolasyonuna olan ihtiyacı gereksiz yere uzatabilir, çünkü viral kültürle doğrudan korelasyon olmadan RNA'nın uzun süreli tespitine dair raporlar vardır. Hafif enfeksiyonu olan dokuz hastayı kapsayan bir Alman araştırmasında, üçüncü hafta boyunca yüksek viral RNA titrelerinin tespit edilmesine rağmen, semptomların 8. gününden sonra solunum örneklerinde bulaşıcı virüs bulunmadı, bu da viral

RNA'nın uzun süreli dökülmesinin mutlaka bulaşıcılığı yansıtmadığını düşündürüyor. Öyleyse daha güçlü kanıtlar elde edilene kadar bu iki stratejiyi kombine kullanmak ve şüphe durumunda serolojik testleri ve kliniği dikkate almak gerekir.

Sağlık bakanlığımız serviste tedavileri tamalanan ve son 48-72 saat her hangi bir semptomu olmadığı için taburcu edilecek hastanın evde mevcut izolasyon kuralları geçerli olmak üzere ve bu sürede herhangi bir semptom olmaması koşulu ile 14 gün izole edilmesini ve sonrasında izolasyonun kaldırılmasını önerir. Hafif semptomları olup hastaneye yatırılmayan COVID-19 hastaları ise eğer hiç semptomu yoksa evde tedavileri başladıktan itibaren 14 günlük izolasyon kurallarına uyulması yeterlidir. Eğer evde tedavi başlanmış ve semptomatik ise bu hastalarda da semptomlar düzeldikten sonra başlamak üzere 14 gün izolasyon uygulanır. COVID-19 için alınan RT-PCR sürüntüsü son iki defa negatif saptanmış ve izolasyon süreci tamamlanmışsa bu hastalarda ek bir tedbire gerek yoktur. WHO ve CDC ise COVID-19 RT-PCR sürüntüsü pozitif olan hastanın semptomu yoksa, en az 48-72 saat sonra ilk testinin yapılmasını önerir. Eğer bu test negatif çıkarsa en az 24 saat sonra testin tekrarlanmasını ve yine negatif çıkarsa izolasyonun kaldırılmasını önerir. Eğer test pozitif çıkarsa ne yapalım? Bu kez kliniği ve laboratuvar değerlerinde bir bozulma yoksa bulaştırmıcılık daha önce bahsettiğim yayınlarda da yok kabul edilmesine rağmen izolasyon süresi 10 günden az olmamalı veya 2 hafta daha uzatılmalıdır. Bu süre tamamlandığında izolasyonu için spesifik enfeksiyon kontrol önlemleri kesilebilir çünkü sonraki hastalıklara dair bir kanıt yoktur. Sadece immun süpresif hastalarda bu süre daha da uzatılabilir. Semptomlar gelişirse, semptom bazlı strateji kullanılmalıdır. Eğer evdeki tedavisi tamamlandığı halde RT-PCR pozitif ve de klinik ve laboratuvar değerlerinde bozulma varsa tedaviye yanıtsız kabul edilir ve hastada olası komplikasyonlar (ARDS, Aritmi, Kardiyomiyopati, Tromboemboli, Sekonder enfeksiyonlar (Bakterial, Fungal), Sitokin fırtınası, gibi)

açısından yatırılarak diğer tedavi seçenekleri değerlendirilir ve takip edilir.

Peki iyileşme sürecinde evde takip edilmesine karar verilen hastalarda uyulması gereken izolasyon kuralları nelerdir? Bu konuda dünyada ortak bir konsensus oluşmuş gibidir. Bunlar, hasta evde mümkünse tuvalet ve banyosu ayrı olan bir odada yalnız kalmalıdır. Odadan çıkacağı zaman ev halkıyla olan mesafeyi korumalı ve cerrahi maskesini mutlaka takmalıdır. Eğer tuvalet ve banyo ortak kullanılacaksa günde en az bir kez sulandırılmış çamaşır suyu ile temizlenmelidir. Yalnız kalması mümkün değilse diğer kalanlarla birlikte cerrahi maske takılmalıdır. Kalan diğer kişilerle olan fiziki mesafenin 1-2 metre (Sağlık bakanlığı 1 metre önerirken, CDC 2 metre önermektedir) olmasına dikkat edilmelidir. Eğer evde ileri yaş (>65) ve/veya COVID-19'u ağır geçirebilecek bir hastalığı bulunanlar (Hipertansiyon, KKY, malignite, immun supresif durumlar, KOAH, DM gibi) sahip kişilerin mümkünse başka bir evde kalması sağlanmalı, mümkün değilse ev içinde temas en aza indirilmelidir. Oda günde en az iki kez havalandırılmalıdır. Pozitif basınçlı havalandırma (klima) sistemleri kapalı tutulmalıdır. Hastanın kişisel eşyaları ve kullandığı tabak, kaşık, bardak gibi eşyaların ortak kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer kullanılmak gerekirse su ve sabunla yıkanmalıdır. Kullanılan kıyafetler, çarşaf, havlu gibi tekstil ürünleri >60 C° ısıda deterjan ile yıkanmalıdır. Hastanın odası temizlenirken cerrahi maskenin yanın da tekkullanımlık eldiven ve kullandıktan sonra yıkanmak üzere kıyafetler kullanılmalıdır. Hastanın odası solunum yolu sekresyonları ve/veya vücut çıkartıları ile kontamine olan yüzeylerin çamaşır suyu ile temizlenmesi uygun olur. Ortak alanlarda sık dokunulan yüzeylerin dezenfeksiyonu da önemlidir. Evde, masalar, sert sandalyeler, kapı kolları, ışık anahtarları, uzaktan kumandalar, gibi yüksek temas yüzeyleri günlük olarak temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyon için, sulandırılmış çamaşır suyu, en az% 70 alkol içeren kolonya veya dezenfektanlar kullanılabilir. Eve ziyaretçi alınmamalıdır.

Bir diğer merak edilen soru ise iyileşme sonrası kalıcı organ hasarı oluşacak mı? Toplamda 5 aylık geçmişi olan bir pandemiden sonra uzun süreli sonuçlardan bahsedemeyiz. Ancak dünyada bu konuda yapılan çalışmaları taradığımızda klinik ve laboratuvar değerlerindeki düzelmenin 2 hafta içinde başladığı görülmektedir. İyileşen hastalar içinde her hangi bir komplikasyon gelişmeden iyileşenlerde bildirilen kalıcı bir laboratuvar veya klinik bozukluğun bildirilmediği görülmektedir. Radyolojik iyileşmenin ise daha yavaş olduğu 4 haftadan sonra en sık görülen buzlu cam opasitesinin düzelmeye başladığını gösteren yayınların arttığı görülmektedir. Takiplerinde oksijen desteği alan, invaziv veya non invaziv ventilasyon ihtiyacı olan hastaların iyileşme sürecinde kademeli bir iyileşme gösterdikleri ve tekrar desteksiz eski akciğer kapasitelerine ulaştıkları görülmektedir.

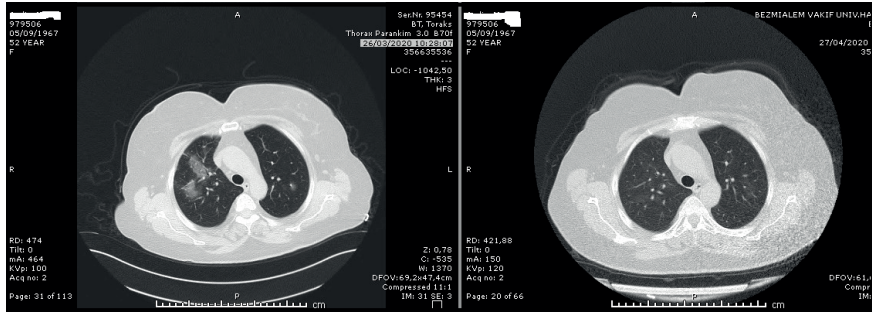


Figure 1: Bezmialem de takip edilen ve uzun süre oksijen desteği alan hastamızın bir ay ara ile çekilen kontrastsız toraks BT sindeki düzelmeyi görmektesiniz.

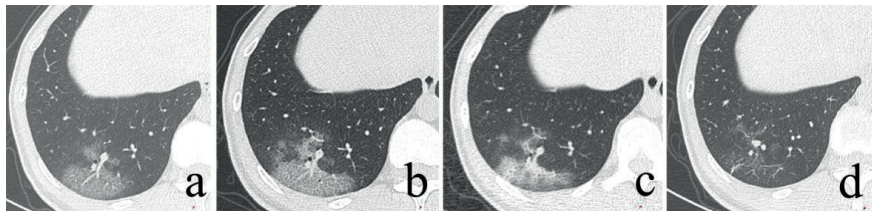


Figure 2: Literatürde COVID-19 hastalığının hafta hafta akciğerdeki tutulumunu ve iyileşme sürecini görüyorsunuz(9).

Diğer soru iyileşen hastalarda yeniden enfeksiyon gelişebilir mi? Bazı hastaların iyileştikten sonra alınan nazofaringeal RT-PCR sürüntü örneklerinin pozitif olması kafaları karıştırmıştır. Bu sorunun cevabı da son yayınlanan çalışmalar ile biraz daha anlaşılır hale gelmiştir. En son Kore’de yapılan çalışmada COVID-19 geçiren ve iyileşen hastaların bazılarında hastalıktan kısa süre sonra nazal sürüntü örneklerinde viral RNA saptanan olgularda yeniden enfekte olduklarını düşündüren bir klinik veya laboratuvar değişikliğine rastlanmadı. Alınan kültürlerin hiç birinde virus izole edilmedi. Yine bu hastalarla temaslı olan kişilerden hiç birinde de bulaştırmıcılığı gösterecek yeni bir olgu saptanmadı. Bu yayınların aksine, hastalığı atlatıp iyileşen hastaların tekrar hastalandığına dair veya başkalarına bulaştırabildiklerine dair bir data henüz bulunmuyor.

Son soru iyileşen hastalar da virusa karşı antikorlar oluşacak mı? Eğer bu antikorlar oluşursa koruyucu olacak mı? Bu antikorlar ne kadar süre koruyucu olacak? COVID-19 geçiren hastalarda, elisa yöntemi ile virusun Nukleokapsit protein (NP) ve S-proteinine (SP) karşı hem Ig M hem de Ig G tipi antikor bakıldığında %75 hastada ilk hafta da pozitiflik saptanmış. Hastalığın 2. haftası ve sonrasında NP tipi Ig G %94, NP tipi Ig M %88 pozitif saptanmış. SP karşı gelişen Ig G %100, SP tipi Ig M atikoru %94 pozitif saptanmış. 3. haftadan itibaren ise Ig G tipi antikorların pik yaptığı görülmüş. Bu antikorlardan özellikle SP’ye karşı gelişen Ig G tipi antikorların CRP ile korele olduğu saptanmış. Yani SP’e karşı gelişen Ig G tipi antikor titresi yükseldikçe serum CRP’nin azaldığı saptanmış. Şu ana kadar yapılan çalışmalar, antikorların koruyucu bir immun yanıt oluşturduğunu düşündürmektedir. Ancak bu koruyucu immun yanıtın tüm hastalarda oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. Aynı zamanda oluşan bu immun koruyucu yanıtın ne kadar süreceği bilinmemektedir. Çalışmada ise viral yükü saptamak için bakılan viral RNA örneklerinden hastalıktan sonraki ilk haftada viral yükün çok yüksek olduğu saptanırken 3. haftada neredeyse hiç saptanmamış. Yine aynı çalışmada 30. günde dahi hastalığı ister ağır ister hafif geçirsin Ig G ve Ig M tipi antikorlarda yüksekliğin devam ettiği veya bazılarında

plato çizmeye başladığı görülmüş. Hastalarda serum veya plazma antikorlarında artışıyla ters orantılı olarak semptomların azaldığı saptanmıştır. Daha güvenilir yöntemler ile bakılan antikor testlerinin yaygınlaşması ve aralıklı ölçümlerin ve titrelerin değerlendirilmesi ile uzun süreli koruyuculuğunun olup olmayacağı anlaşılabilir.

Kaynaklar

- 1) World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020 <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---24-february-2020> (Accessed on February 26, 2020).
- 2) Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. COVID-19 hastalarında izolasyonun sonlandırılması. <https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/tr/algoritmalar>. Güncelleme 10.04.2020
- 3) Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Hasta tedavi algoritması. <https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/tr/algoritmalar>. Güncelleme 12.04.2020
- 4) Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) rehberi. Bilim Kurulu Çalışması. <https://COVID-19.saglik.gov.tr/> Güncelleme 14.04.2020
- 5) Uptodate COVID-19 disease. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID-19-clinical-features-and-diagnosis?> Güncelleme 29.05.2020
- 6) Baoqing Sun, Ying Feng, Xiaoneng Mo, Peiyan Zheng, Qian Wang, Pingchao Li, et al . Kinetics of SARS-CoV-2 Specific IgM and IgG Responses in COVID-19 Patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):940-948.
- 7) To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:565.
- 8) Korean Centers for Disease Control and Prevention. Findings from Investigation and analysis of re-positive cases <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> (Accessed on May 19, 2020).
- 9) Xiaoyu Han , Yukun Cao , Nanchuan Jiang , Yan Chen , Osamah Alwalid , Xin Zhang, et al. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section CT Features During Recovery. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 30;271. doi: 10.1093/cid/ciaa271. Online ahead of print.

