

COVID-19 PANDEMİSİNDE

Hastalık / Hastane Yönetimi

Editörler

Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR

Prof. Dr. Teoman AYDIN

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK



COVID-19 PANDEMİSİNDE **Hastalık / Hastane Yönetimi**

Editörler

Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR

Prof. Dr. Teoman AYDIN

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK



Bezmialem Vakıf Üniversitesi Yayınları

Araştırma-İnceleme

Editörler

Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR - Prof. Dr. Teoman AYDIN - Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

Mizanpaj-Kapak Tasarım

Samet ZEYDAN

Yayıncı Sertifika No: 16680

ISBN: 978-605-85726-8-3

e- ISBN: 978-605-85726-9-0

1. Baskı: İstanbul, 2021

Copyright© Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın telif hakları, 5846 sayılı yasanın hükmüne göre, kitabı yayımlayan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Yayınları'na aittir.

Baskı-Cilt: Yalın Yayıncılık-Sertifika No: 44154

GENEL SATIŞ PAZARLAMA VE YAYINEVİ

Hiperlink Eğt İlet. Yay. Gıda San. ve Paz. Tic. Ltd. Şti

Tozkoparan Mah. Haldun Taner Sok. Alparslan İş Merkezi

No: 27 Kat: 6 D: 21 Merter- Güngören / İstanbul

Telefon: 0212 293 07 05-06 Faks: 0212 293 56 58

www.hiperlink.com.tr / info@hiperlink.com.tr

Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR

Dekan

1990 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden mezun oldu ve aynı yıl İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalında asistan olarak göreve başladı. 1992 yılında İstanbul Haydarpaşa Kardiyoloji Anabilim Dalını kazandı. 1993 yılında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nı kazandı. 1995-1996 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nde Girişimsel Kardiyoloji alanında ihtisas yaptı. 1996 yılında İnönü Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalına Yrd. Doç. olarak atandı. 1997 yılında bir süre Başhekim Yardımcısı olarak görev yaptı ve aynı dönemde Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji Kliniği Anjiyo Laboratuvarı'nın kurulmasında aktif rol aldı. 1999 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Doçent unvanını aldı. 1999-2001 yılında İnönü Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı yaptı. 2005 yılında Profesör unvanını aldı. Değişik tarihlerde kısa süreli Almanya Bremen Oldenburg Hastanesi Kardiyoloji Kliniği ve Hollanda Utrech Alexander Hospital Kardiyoloji Kliniği'nde Girişimsel Kardiyoloji alanında çalıştı. 2008 yılında Türk Kardiyoloji Derneği Girişimsel Çalışma Grubu Başkanlığı'na seçildi. 2009-2014 Türk Kardiyoloji Derneği Yönetim Kuruluna seçildi. Çalışma alanı İnvazif Kardiyoloji, TAVİ, MİTRACLİP, AFR eğiticisi ve koordinatörü. Alanı ile ilgili Ulusal ve Uluslararası 100'ün üzerinde makale ve bildirisi mevcuttur. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı görevinde de bulunan Prof. Dr. Ramazan Özdemir, şuan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı olarak görev yapmaktadır. İyi seviyede İngilizce bilmekte olup, evli ve iki çocuk babasıdır.

Prof. Dr. Teoman AYDIN

Dekan Yardımcısı

1967 yılı Tatvan doğumluyum. 1984 yılında başladığım İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden 1990 yılında mezun olduktan sonra uzmanlık eğitimimi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında "Servikal Spondiloza Bağlı Vertebra Baziller Yetersizlik Sendromunun MR Anjiografi ile Değerlendirilmesi" başlıklı tezimi vererek tamamladım. 1995-1996 yılları arasında Ağrı Askeri Hastanesinde askerlik görevimi tamamladım. 1997-2010 yılları arasında Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniğinde çalıştım. 2007 yılında Doçent kadrosuna atandım. 2010 yılında Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünün kuruluşunda yer aldım. 2013 yılında ise profesör unvanı aldım. Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon uzmanlık alanımdır. 2015 yılından itibaren Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığı ve 2020 yılı Ocak ayında atandığım Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Yardımcılığı görevimi yürütmekteyim.

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK

Dekan Yardımcısı

1968 yılında Edirne'nin Keşan ilçesinde doğdum. 1985'de girdiğim İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden 1991 yılında mezun oldum ve Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık eğitimime başladım. El Ekzemalı Hastalarda Yama Testi Uygulaması ve Değerlendirilmesi başlıklı tezimi vererek uzmanlık eğitimimi 1995'de tamamladım.1996-2010 yılları arasında Bezmiâlem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğinde uzman olarak çalıştım.2010 yılında Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'na Yardımcı Doçent olarak atandım. 2012 yılında girdiğim doçentlik sınavında başarılı sağlayarak ve doçent kadrosuna atandım.2017 yılında Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalına Profesör olarak atandım. 2020 yılı Ocak ayında ise Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi dekan yardımcılığına atandım.2008-2015 yılları arasında Türkderm Dergisi'nde editör yardımcılığı görevinde bulundum. 2017'den bu yana Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği yönetim kurulu üyeliğini ve Bezmiâlem -Science dergisinde editör yardımcılığı görevini yürütmekteyim. Yüzü aşkın ulusal ve uluslararası yayımlar bulunmaktadır. Dermatoalerji, fototerapi, deri kanserleri ve lenfomaları, Behçet hastalığı, Büllü hastalıklar, morfea, psoriasis konuları ile ilgilenmekteyim. İyi derecede İngilizce bilmekteyim, evli ve bir çocuk annesiyim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	9
TEŞEKKÜR.....	11
COVID-19 PANDEMİSİNDEN TARİHE BAKIŞ DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE İNFLUENZA/GRİP EPİDEMİLERİ VE PANDEMİLERİ.....	13
<i>Prof. Dr. Nuran Yıldırım</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PANDEMİNİN HALK SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ ..	73
<i>Prof. Dr. Bedia ÖZYILDIRIM, Dr. Büşra SANDIKLI, Dr. Ayşe Nur BALCI YAPALAK, İdr. Uzm. Ceyda ACAR, Dr. Sezanur Nazlı TÜRKOĞLU</i>	
COVID-19 HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	89
<i>Dr. Öğr. Üyesi Gülay OKAY</i>	
COVID-19'UN BULAŞMA YOLLARI.....	97
<i>Prof. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ, Uzm. Dr. Sibel BOLUKCU</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDEN KORUNMA YOLLARI.....	101
<i>Doç. Dr. Bülent Durdu , Doç. Dr. Yasemin Akkoyunlu</i>	
COVID-19 HASTALARININ YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ.....	113
<i>Prof. Dr. Meliha Meriç KOÇ, Uzm. Dr. Sibel BOLUKCU</i>	
COVID-19 VİRÜSÜNÜN ÜST SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI VE BULGULARIN HASTALIK TANISINDAKİ YERİ.....	127
<i>Doç. Dr. Remzi DOĞAN, Prof. Dr. Fadlullah AKSOY, Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN</i>	
COVID-19 AKCİĞER TUTULUMU ve ÖZELLİKLERİ.....	143
<i>Dr. Hamza OGUN</i>	

COVID-19 PANDEMİSİNDE ACİL YÖNETİMİ.....	153
<i>Doç. Dr. Bedia GÜLEN</i>	
COVID-19 ENFEKSİYONUN MİKROBİYOLOJİSİ.....	163
<i>Prof. Dr. Mehmet Ziya DOYMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Bilge SÜMBÜL, Dr. Emel AKBAŞ, Elif KARAASLAN, Arş. Gör. Nesibe ÇETİN, Arş. Gör. Merve YAZICI</i>	
COVID-19 TANILI HASTALARDA LABORATUAR BULGULARI.....	177
<i>Prof. Dr. Şahbettin SELEK, Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDE RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ.....	197
<i>Öğr. Gör. Dr. İsmail YURTSEVER</i>	
COVID-19 ERİŞKİN HASTA YÖNETİMİ.....	213
<i>Doç. Dr. Fatmanur OKYALTIRIK, Uzm. Dr. Nuran GÖKBULUT, Uzm. Dr. Esat HAYAT, Uzm. Dr. Hamza OGÜN</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDE ÇOCUK HASTALARIN YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ.....	219
<i>Prof. Dr. Özden TÜREL, Uzm. Dr. Burcu BURSAL DURAMAZ, Uzm. Dr. Hakan YAZAN, Prof. Dr. Erkan ÇAKIR, Doç. Dr. Ufuk ERENBERK, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDE YOĞUN BAKIM YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ.....	235
<i>Prof. Dr. Kazım KARAASLAN</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDE PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ.....	263
<i>Doç. Dr. Güven ÇETİN, Uzm. Dr. Hang Hseng KYİO</i>	
COVID-19 VE SOLUNUM REHABİLİTASYONU.....	271
<i>Prof. Dr. Teoman AYDIN, Dr. Mehmet Serkan KILIÇOĞLU, Uzm. Dr. Buğra İNCE</i>	
COVID 19 HASTALARININ HASTANEDE BAKIMI.....	287
<i>Prof. Dr. Teoman AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Okan KÜÇÜKAKKAŞ, Dr. Mert KARA, Dr. Esra KÜLTÜR</i>	

COVID-19 PANDEMİSİNDE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARIN YÖNETİMİ.....	297
<i>Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mahmut ULUGANYAN</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDE DERİ BULGULARI VE HASTALIK TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN KUTANÖZ REAKSİYONLARI.....	307
<i>Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK, Uzm. Dr. Didem DİZMAN</i>	
COVID-19'UN NÖROLOJİK PREZENTASYONLARI.....	325
<i>Uzm. Dr. Kadriye ALPAY, Dr. Öğr. Üyesi Ferda USLU, Prof. Dr. Gülsen BABACAN-YILDIZ</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDE ONKOLOJİ HASTALARININ YÖNETİMİ.....	345
<i>Prof. Dr. H. Mehmet TÜRK, Dr. Mehmet BEŞİROĞLU</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARIN TEDAVİSİ VE DİYALİZ HASTALARININ YÖNETİMİ.....	357
<i>Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU</i>	
GERİATRİ HASTALARINDA COVID-19.....	367
<i>Uzm. Dr. Asiye Bahar KAÇMAZ, Doç. Dr. Pınar SOYSAL</i>	
COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA TRAVMA HASTASINA YAKLAŞIM.....	375
<i>Prof. Dr. İbrahim TUNCAY, Uzm. Dr. Mehmet Anıl PULATKAN</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDE PALYATİF BAKIM.....	385
<i>Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA, Uzm. Dr. Abdüsselam ŞEKERCİ</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNİN PSİKOLOJİK BOYUTU VE YÖNETİMİ.....	395
<i>Doç. Dr. Erdem DEVECİ, Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK, Uzm. Dr. Ebru ŞAHAN</i>	
COVID-19 PANDEMİSİNDE İYİLEŞME SÜREÇLERİ VE HASTALARIN EVDEN TAKİBİ.....	405
<i>Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK, Doç. Dr. Mustafa ÇAKIRCA</i>	

COVID-19 PANDEMİSİ VE HASTANE YÖNETİMİ.....	415
<i>Prof. Dr. İbrahim Arif KOYTAK</i>	
COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNİN YÖNETİLMESİNDE AİLE HEKİMLERİNİN ROLÜ	425
<i>Doç. Dr. Aclan ÖZDER</i>	
COVID-19 VE BENZERİ PANDEMİLER İÇİN İLAÇ GELİŞTİRME.....	433
<i>Prof. Dr. A. Akçahan GEPDİREMEN</i>	
DİZİN.....	443

ÖNSÖZ

1 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan kişiden kişiye hızla yayılan SARS-CoV-2(Covid-19) olarak adlandırılan yeni koronavirüs hastalığı çok geçmeden tüm dünyayı etkisi altına aldı. Bunun üzerine 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü pandemi (küresel salgın) ilan etti. Türkiye'de tespit edilen ilk COVID-19 vakası da Sağlık Bakanlığı tarafından aynı tarihte açıklandı.11 Mart 2020 tarihinden itibaren tüm dünya ile birlikte ülkemiz de pandemi sürecine girdi. Ülkemizde hemen tüm hastaneler pandemi hastanesi ilan edilirken eğitim-öğretim, sosyal, ekonomik, siyasi, iktisadi, idari, hukuki, askerî, dinî ve kültürel alanlarda birçok radikal kararlar alındı.

Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi olarak pandemi sürecine girer girmez bilinmezlikler içeren ve tedavisinde zorluklar yaşadığımız Covid-19 hastalığının yakınma, bulgu tedavisi ve korunma önlemlerine yönelik bir kitap yazmayı planladık. Süreç ilerledikçe hastalığın sadece bir pnömoniden ibaret olmadığını, hastalığın birden fazla evresinin olduğunu, birçok organ ve sistemleri etkilediğini ve bu durumla ilişkili olarak pek çok farklı klinik bulguya yol açtığını öğrendik. Öte yandan bu pandemi sürecinde aciliyet gerektiren ve travmaya bağlı operasyonlar da kaçınılmaz olarak devam etmek zorundaydı. Sürecin başından itibaren Bezmîâlem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi olarak bir taraftan pandemiye yönetirken bir taraftan hayati önem arz eden durumlara, acil ve travma hastalarına da müdahale etmeye çalıştık. Bu nedenle bu kitapta Covid-19 hastalığının etkilediği sistem ve organlarla ilgili tüm disiplinlerle beraber pandemi döneminde yönetimi özellik gösteren disiplinlere de yer vermeyi amaçladık. Ayrıca pandemilerin tarihçesine değinmek istedik ki bu sürecin aşılmasında geçmişteki pandemiler bize yol gösterebilir.

Yeni mutasyonların gelişimi ve varyantların ortaya çıkma olasılığı nedeni ile sürecin bir süre daha izlenmesi gerekliliği, kitabın basımını

geciktirdi. 2021 yılının ilk aylarında ülkemizde aşılama sürecine girilmesi ve öncelikli olarak sağlık personeli ve yaşlı nüfustan başlanarak genç nüfusa kadar aşılamanın uygulanması COVID-19 mücadelesinde oldukça umut vericidir. İngiltere, Güney Amerika, Hindistan ve son olarak delta varyantının ortaya çıkması virüsün mutasyona uğrayıp bulaştırıcılığının artarak devam ettiğinin göstergeleridir. En kısa sürede aşılama sürecinin tamamlanarak ülkemiz ve dünyamızdan bu hastalığın eradikasyonu temenni ediyoruz.

COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren böyle bir kitabın yazılması planlanmış olup kitabın bu süreç içerisinde yayın hazırlıkları devam etmiştir. Pandemi sürecini yürüten, bu süreçten etkilenen ve bu süreci yöneten tüm tıp disiplinlerine yer verilmiştir. Bu kitaptaki bilgi paylaşımı ve deneyimler son derece önemlidir.

Kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm öğretim üyelerimize, meslektaşlarımıza üstün çabalarından dolayı teşekkür ederiz.

Bu kitabın sizlere ve tıp dünyasına faydalı ve yol gösterici olmasını dileriz.

Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR / Dekan

Prof. Dr. Teoman AYDIN / Dekan Yardımcısı

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK / Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

COVID-19 pandemisinde hayatlarını kaybetmiş tüm sağlık çalışanlarına Allah'tan rahmet dilerken bu süreçte başta hekimler olmak üzere kahramanca mücadele eden sağlık çalışanlarına şükranlarımızı sunarız.

Bu eserin hayata geçirilmesinde bizi motive eden rektörümüz Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na, rektör yardımcılarımız Prof. Dr. İbrahim Tuncay ve Prof. Dr. Fadlullah Aksoy'a, basımı için üstün gayret gösteren genel sekreterimiz Dr. Zeynep Görmezoğlu'na, son okumalar için yardımlarını esirgemeyen Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nuran YILDIRIM'a ve Tıp Fakültesi Fakülte Sekreteri Yasemen Şentürk'e, ve Kütüphane-Dokümantasyon Direktörlüğünden Öğr. Gör. Özlem Yalçinkaya ve Öğr. Gör. Kübra Zayim Gedik'e ve Tıp Fakültesi Memuru Ekrem Çekirdek'e teşekkürü bir borç biliriz.

Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR / Dekan

Prof. Dr. Teoman AYDIN / Dekan Yardımcısı

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK / Dekan Yardımcısı

COVID-19 PANDEMİSİNDEN TARİHE BAKIŞ DÜNYADA VE TÜRKİYE'DE İNFLUENZA/ GRİP EPİDEMİLERİ VE PANDEMİLERİ

Prof. Dr. Nuran Yıldırım

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı*

Aralık 2019'dan beri dünyada, 10 Mart 2020'dan bu yana Türkiye'de hüküm sürmekte olan Covid-19 pandemisi nedeniyle tarihte yaşanmış salgınlar sıklıkla gündeme geldi. Literatürümüzde grip salgınlarının tarihi hakkında, 1918 influenza/grip pandemisi dışında çalışma yapılmamış olması nedeniyle dünyada ve Türkiye'de yaşanmış olan grip salgınlarını araştırdığımız bu çalışmada kayda geçmiş ilk salgınlardan itibaren influenza/grip epidemileri ve pandemilerinin dünyaya nasıl yayıldığı, Osmanlı coğrafyası ve Türkiye'deki durumu ele alınacaktır. Dünyadaki epidemiler ve pandemiler literatür kapsamında değerlendirilecek, Osmanlı coğrafyası ile Cumhuriyet dönemindekiler ise Devlet Arşivleri Başkanlığı Osmanlı Arşivi'nde tespit edilen belgeler, dönem basını ile tıp dergilerinde yapılan taramalar sonucu ulaşılan makaleler ışığında ele alınacaktır. Grip epidemisi ve pandemilerini kapsamlı olarak ele almamızın bir amacı da grip gibi viral patojenli Covid-19 pandemisi sürerken tarihteki grip salgınları/pandemileri bağlamında koruyucu sağlığın önemine dikkat çekmektir.

Grip etkeni olan influenza, Orthomyxoviridae ailesinden bir virüs olup, her kış mevsiminde epidemiler/yerel salgınlar halinde görülür, zaman zaman da pandemilere/küresel salgınlara yol açar. Tarih boyunca en çok, çevresiyle ticari ve sosyal bağlantısı yoğun olan kalabalık şehirlerde ortaya çıkmıştır. Tarihsel salgınlar daha çok ani hava değişimlerini takip eden 6-10 günün ardından ortaya çıktığı için, hava da grip epidemilerinin etkenleri arasına dahil edilmiştir. Klasik kitaplarda ; “yalnız ateşli grip, göğüs gribi, karın gribi, beyin gribi”

gibi tanımlar yapılmışsa da sonraları gribin bir organı değil bedenin tamamını ilgilendiren bir enfeksiyon olduğu anlaşılmış ve sayılan tanımlar gribin komplikasyonları kabul edilmiştir.¹

1889 İnfluenza pandemisinden sonra etkeni üzerinde yapılan araştırmalar sonuç vermemiş, ancak 1933'te Wilson Smith (1897-1965) arkadaşları Christopher Andrewes (1896-1988) ve Patrick Laidlaw (1881-1940) ile birlikte influenza A virüsünü izole etmiştir. Bu bilim insanları epidemik influenza hastalarından alınan boğaz-burun ifrazatını ve bu boşlukların çalkantı sularını filtre ederek gelinciklerin (putorius furo) burunlarına damlatmışlar ve enfekte gelinciklerin hastalığı solunum yoluyla sağlam gelinciklere bulaştırdıklarını tespit etmişlerdir.² Daha sonra Thomas Francis (1900-1969) influenza B virüsünü (1939), R.M.Taylor ise influenza C virüsünü izole etmiştir (1956). Ancak grip virüsü sürekli olarak mutasyona uğrayarak varyantlar oluşturduğu için her epidemi ve pandeminin yayılımı ve kliniği kendine özgüdür. Bu nedenle grip epidemi/pandemileriyle mücadelede virüsün genetik yapısı çok önemlidir. Toplumsal belleklerden silinmeyen 1918 İspanyol gribi virüsünün gizemi uzun soluklu çalışmalar sonunda çözülebilmiştir. İspanyol gribi pandemisinde ölen üç ayrı kurbanın doku örnekleri üzerinde çalışan bilim insanları, önce virüsün genomunun bir kısmını (1997), daha sonra tüm genomunu dizileyerek genetik yapısını ortaya çıkarmışlar (1999), yıllar sonra da laboratuvarında aktive etmişlerdir. (2005).³

- 1 Ekrem Şerif Egeli: "Grip Klinik ve Tedavi", *Yedinci Milli Türk Tıp Kurultayı Rapor I. Grip*. Ankara 1938. Kader Basımevi İstanbul, 9, 26.
- 2 Zühdi Berke: "1950-51 İnfluenza Epidemisi Münasebetiyle İnfluenza Salgınlarına ve Virüsü Üzerine Umumi Bir Bakış Dünya İnfluenza Teşkilatı", *Türk İjiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi*, Cilt. 11, sayı.2 (1951), 125.
- 3 Nuran Yıldırım: "Kayıp Katil: İspanyol Gribi Virüsünün Peşinde", *Bezmiâlem Aktüel*, Sayı.28 (2020), 24-27.

DÜNYADA İNFLUENZA/GRİP EPİDEMİLERİ VE PANDEMİLERİ

İnfluenza hakkında en eski kayıt Hipokrat'ın (MÖ.460-375) "*Epidemics/Salgınlar*" kitabında bulunmaktadır. Hipokrat bu eserinde MÖ 412'de, Perinthus'u (Marmaraeğlisi) harap eden bir hastalıktan söz etmiştir. Kış ve bahar aylarında ortaya çıkıp salgınlar yapan; şiddetli öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, burun akıntısı, yutkunma güçlüğü ve vücutta ağrılara neden olan bu hastalığı, "*Cough of Perinthus/Perinthus ateşi, Perinthus öksürüğü*" olarak adlandırmıştır. Bazı araştırmacılar bunun influenzanın ilk tanımı olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁴ Fakat Hipokrat'ın eserlerini yayınlayan Émile Littré (1801-1881) ile başka araştırmacılar, bu belirtilerin difteri komplikasyonları (pnömoni, öksürme-hırıltı uyumu, anjin, yumuşak damak felci) olabileceğini; görme bozukluğu ve gece körlüğü gibi semptomların ise A vitamini eksikliğinden ileri gelebileceğini ve Hipokrat'ın tarif ettiği hastalığın bütün bunların kombinasyonu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁵ Hastalığın influenza olup olmadığı kesin olmasa da Hipokrat bu kitabıyla, önceleri küçük tanrıların gönderdiği bir ceza olarak kabul edilen bu hastalığı, insanlar üzerinde tesiri olan bir etkene bağlamış ve bilim dünyasına, "*epi*" (üstünde) ön eki ile "*demos*" (halk) sözcüklerinden türetilmiş, "*epidemos/epidemi*" terimini armağan etmiştir.

İnfluenza salgınları hakkında ulaşabildiğimiz en eski ikinci veri, Whitby Manastırı keşişlerinin 664 yılında tuttuğu kayıtlardır. Bu kayıtlarda İngiltere üzerinden yayılan bir salgından söz edilmiştir. Veba salgınlarının da hüküm sürdüğü 1173-1174 yıllarında İngiltere, Fransa ve İtalya'yı etkileyen bir salgın olmuştur. Bir Fransız vekâyinâmesi, Mayıs ayında iltihaplı bir vebanın yayıldığını ve acımasız burun akıntısının ölümlere yol açtığını kaydetmiştir. Melrose Manastırı papazları,

4 Émile Littré: Les œuvres complètes d'Hippocrate. Paris 1839-1861, 10 cilt.

5 I.Barberis, P.Myles, S.K.Ault, N.L.Bragazzi and M.Martini: "History and evaluation of influenza control through vaccination: from the first monovalent vaccine to universal vaccines", *Journal of Preventive Medicine and Hygiene (JPMH)*, vol. 57, nu. 3 (Sep 2016), E115-E120.

“duyulmamış derecede çok kötü öksürük” belirtileri olan bir salgın tanımlamıştır. Bunların grip salgınları olabileceği ileri sürülmüştür. İtalya-Floransa’da 1357’de çıkan salgında hastalık ilk olarak, “*Infulentia difreddo*” (yıldızlardan geldiği varsayılan gizli bir kuvvet veya yıldızlardan akan, insanların iş ve hareketlerine etki eden bir sıvı) adıyla anılmaya başlandı. 14. Yüzyılda, Güney Fransa’da bir hekim üst solunum yolu enfeksiyonu salgını olduğunu, bu salgından sadece toplam nüfusun onda birinin kurtulabildiğini ve daha çok yaşlı kişilerin öldüğünü rapor etmiştir. Sonraki yüzyılda Fransız tarihçiler, Şubat 1414’te başlayan çok büyük bir salgının Fransa’ya yayıldığına işaret etmişlerdir. Yine Fransa’da Şubat 1427’de başlayıp Fransa ve İngiltere’de hüküm süren salgın, Albans Manastırı keşişlerinin tuttuğu kayıtlara göre, genç ihtiyar demeden yakaladığını mezara gömmüştü. Kayıtlardaki tanımlardan bunun gerçek bir influenza salgını olduğuna hükmedilmiştir.⁶

16 — 16. Yüzyılda, “*Catarrhus epidemicus, Céphalalgia contagiosa, Tussi epidemica*” isimleriyle anılan salgınların da birer grip salgını olduğu kabul edilmektedir.⁷ Malta’da aniden 1510 yılında başlayan salgın Sicilya’ya ve oradan Kuzey Afrika’ya ve Avrupa’ya yayılmıştı. Avrupa’da gribe yakalanmayan aile kalmamışsa da ölüm oranı düşüktü. kimi kaynakların ilk pandemi kabul ettiği bu salgında hastaların semptomları; ateş, öksürük, ses kısıklığı, baş ağrısı, uykusuzluk, iştahsızlık, mide-bel-bacaklarda şiddetli ağrılar olarak tespit edilmişti.⁸ Avrupa’da 1530 kışında ortaya çıkıp, Asya ve Afrika’ya yayılan grip salgını yaz mevsiminde de bütün şiddetiyle devam etmişti. Bundan sonra; Haziran 1557’de Sicilya’dan başlayıp Ağustosta İtalya, Dalmaçya, İsviçre, Fransa ve İngiltere’ye, Eylül ayında İspanya’ya, Ekimde Hollanda’ya geçip tüm Avrupa’ya yayılarak Amerika’ya geçen salgın, Haziran ayında çıkmış olmasıyla (grip salgınları soğuk mevsimlerde çıktığı için) diğer salgınlardan ayrılır. Bu salgının diğer bir özelliği de grip hastalığının

6 Bruno Lina: “History of Influenza Pandemics”, *Paleomicrobiology: Past Human Infections*. Eds. D. Renoult, M. Drancourt. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2008, 199-211.

7 Ekrem Şerif Egeli: *agm*, 3.

8 Zühdi Berke: *agm*, 120.

ilk kez Amerika'ya sıçramış olmasıdır. Kayıtlara göre ölüm oranı çok yüksekti ve ölümler plörezi ve pnömoniden ileri gelmişti.⁹ 1580 Yılında başlayan grip salgınının odağı ve yayılımı hakkında kaynaklar çelişkili bilgiler vermektedir. Kimileri Asya'dan gelip ilkbaharda Avrupa'ya yayıldığını kimileri de Afrika odaklı olduğunu yazmaktadır. Ölüm oranları farklılık göstermekle beraber kaynaklar, sadece Roma'da günde 8.000 kişinin ölümüne yol açtığına, bazı İspanyol şehirlerini yok ettiğine işaret etmektedir. İspanya'da ölüm oranının yüksekliği, hastalardan çok miktarda kan alınmasına bağlanmıştır. Kimi kaynaklara göre küresel çapta görülen ilk salgındır.¹⁰

17. Yüzyıldan itibaren Avrupa'da gözlemlenen salgınların batıya doğru ilerlediği, 18. yüzyıl ve sonrasında ise bazı salgınların Atlantik Okyanusu'nu geçerek kıtalararası yayılım gösterdiği bilinmektedir. Avrupa'da 1708-1709, 1712, 1729-1733 (pandemi), 1742-1743, 1761-1762, 1780-1781 (pandemi) ve 1788-1789 yıllarında bir seri influenza epidemisi ortaya çıkmıştır. O zamanlar influenzanın, bir zehir nedeniyle olduğu ya da havaya karışan miazmanın rüzgârlarla yayılıp insanları hasta ettiği zannediliyordu. Tedavi de zehiri yok etmek ve vücudu yeniden dengeye kavuşturmaya odaklanmıştı. Hekimlerin çoğu yatak istirahati ve bol sıvı alımı önermekteydi. Eylül 1708'de Roma'da başlayan epidemi; Fransa, Belçika, Prusya'ya yaz aylarında Danimarka'ya oradan Balkanlara, İrlanda'ya yayıldı ve buralarda lokalize oldu. Nisan 1712'de Almanya'da başlayan epidemi Hollanda'dan öte gitmedi. Nisan 1729'da Moskova'da başlayan epidemi ise Kasım 1729'da Macaristan, Polonya, Almanya, İngiltere, İrlanda, İskoçya'ya yayıldı. Ocak 1730'da İtalya ve İspanya'ya ulaşmıştı. Bütün Avrupa, Rusya'dan sonra Amerika'ya ve bütün dünyaya yayılmıştır. Bu salgınlar yüksek morbidite ile sonuçlanmış fakat mortalite düşük olmuştur. “*İnfluenza*” ile “*La grippe*” sözcükleri ilk kez 1732-1733 Pandemisi sırasında yayınlanan yazılarda kullanılmıştır.¹¹

9 Zühdi Berke: *agm*, 120.

10 C. W. Potter: “A History of Influenza”, *Journal of Applied Microbiology*, vol 91, issue 4 (2001), 572-579.

11 Zühdi Berke: *agm*, 121.

Amerika'da 1761'de başlayan salgın Avrupa'ya ulaşip yayılmış, o sırada dünya seyahatine çıkmış olan ünlü Fransız yazar ve filozof Françoise Marie Voltaire (1694-1778), St. Petersburg'dan yazdığı bir mektupta, "Grippe" olarak adlandırılan bir hastalığa yakalandığını belirtmiştir (1768). "Grippe", Galya'da yerleşmiş Frankların dilinde, "yakalanmak" anlamındaki "grippen" sözcüğünden Fransızcaya geçmiştir. Fransız Dr. Bachaumont'a göre, 1775 yılında İngiltere'de başlayan soğuk algınlığı salgını nedeniyle paniğe kapılan pek çok İngiliz kaçıp Güney Fransa'ya gelince hastalık Güney Fransa'ya yayılmıştı. Tulon, Marsilya ve Paris'te pek çok ölüme yol açmış, daha çok yaşlı nüfusu vurmuştu.¹²

18. Yüzyılın majör pandemisi 1780'de ortaya çıkmıştır. Kökeni tartışmalıdır. Pek çok araştırmacı Çin'de başladığını ve Rusya üzerinden batıya doğru yayıldığını kabul eder. Avrupalılar hastalığı Rusya'dan geldiği için, "Rus İstirabı", Ruslar ise, "Çin nezlesi" olarak adlandırmıştır. İlk vakalar Ocak 1780'de Fransa ve İtalya'da görüldü. Eylül 1780'de Çin'den ve Bengal'den salgın haberleri geldi. 1780-1781 kışında Doğu Hindistan'da ortaya çıktı. Ardından Rusya'ya ve 1781 ilkbaharında Amerika'ya gidip bütün dünyayı işgal ederek pandemiye dönüştü, Rusya'da ve Fransa'da şiddetle hüküm sürdü. Kaynaklara göre, Ocak 1782'de Petersburg'da hava sıcaklığının aniden +5'ten -35'e düşmesi üzerine, kısa zamanda 40.000 kişi, Paris'te ise bir gecede 50.000 kişi enfekte olmuştur. 1782 sonbaharında Osmanlı Devleti'nde yaygın olan influenza, birkaç yıl sonra 1788-1789 kışında Rusya'da ortaya çıkıp tüm Avrupa'yı kaplamış, ertesi sene de Amerika'ya uzanmıştı. Amerika Birleşik Devletleri'nin ilk başkanı George Washington (1732-1799) bile influenzaya yakalanmıştı.

19. Yüzyılın Pandemileri

Bu yüzyılda; 1830-1833, 1847-1848 ve 1889-1892 yıllarında üç büyük küresel salgın görülmüştür. Çin kaynaklı 1830-1833 grip pandemisi çıktığında dünyada kolera pandemisi hüküm sürmekteydi.

¹² Bruno Lina: *agm*.

İki pandeminin birbirine karıştığı o zor yıllarda influenza Avrupa'da ilk olarak Kasım 1830'da Rusya-Moskova'da görüldü, Ocak 1831'de Petersburg'a geçti, Şubat 1831'den itibaren Varşova, Breslau, Berlin üzerinden ilerleyip 1832 başında bütün Avrupa'ya yayıldı. Ocak 1831'de Endonezya ve Japonya'da Nisan 1832'de Hindistan'da etkili oldu. Gemilerle Amerika'ya geçen influenza, 10-17 Eylül 1831'de Filadelfiya ve Boston'da görüldü. Şubat 1832'den sonra bütün Amerika enfekte olmuştu. 14 yaş altı ile 45 yaş üstünde etkili olan salgının, dünya nüfusunun %20-25'ini etkilediği tahmin edilmesine rağmen mortalite düşüktü. 1833'te yeni bir atakla Avrupa'nın tamamına yayılan influenza salgınında mortalite yüksek olmuştur. Bunu izleyen 1847-1848 pandemisi Moskova'dan Avrupa ve Akdeniz havzasına yayılmıştır. Salgının merkez üsleri Rusya ve Güney Fransa ile birlikte Osmanlı Devleti'ydi. Payitaht İstanbul Ağustos 1847'de grip salgınına uğramış, hastalık İstanbul'dan Ekim ayında İskenderiye ve Malta'ya geçmişti. Güney Fransa'dan İtalya, İngiltere, Hollanda, Belçika, Almanya, Danimarka ve Yunanistan'a yayıldı. Mortalite oldukça yüksekti. İngiltere'de toplam 14.756 kişi ölmüştü.¹³

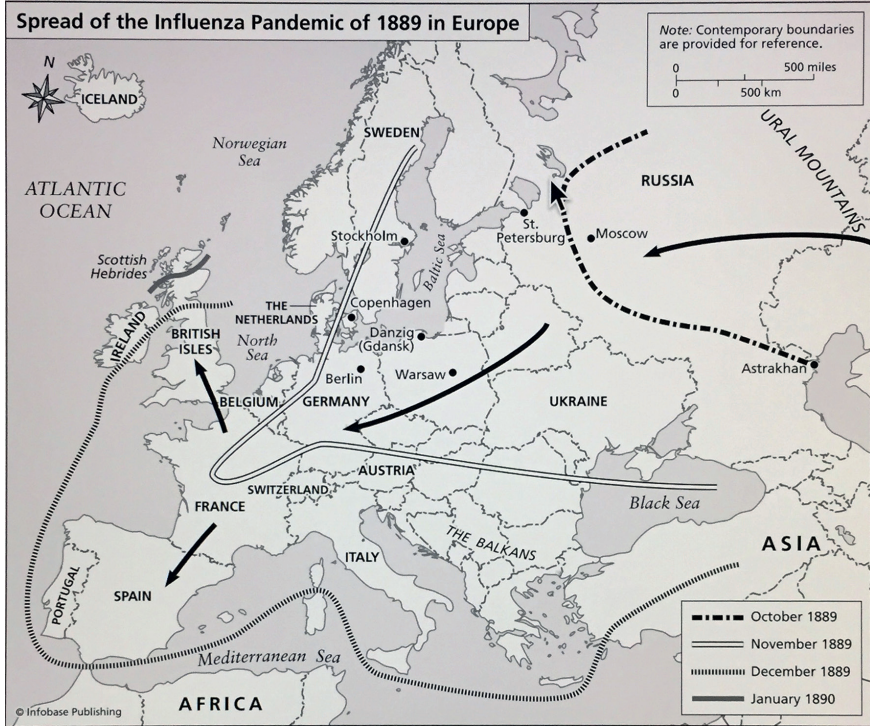
19

19. yüzyılın en büyük ve en yıkıcı pandemisi 1889'da çıkmış ve 1889-1890, 1890-1891 ve 1891-1892 yıllarında olmak üzere üç dalga halinde yayılmıştır. Her dalga morbidite ve mortalite açısından farklıydı. Pandemi bazı kaynaklara göre Çin'den, bazılarına göre ise Sibirya ve Kuzey Kazakistan'dan yayılmıştı. Bu yıllarda pek çok ülke demiryolları ağıyla donatılmış, buharlı gemilerin kullanıma girmesiyle globalleşmenin temeli atılmıştı. Böylece yolu açılan influenza Mayıs 1889'da Buhara'da yaşayan yüz bin kişinin üçte birini enfekte etmiş, binlercesini öldürmüştü. Ekim ayında Sibirya'ya geçmiş, Volga nehri boyunca Moskova ve St. Petersburg'a ulaşmıştı. St. Petersburg'da hızla yayılarak, 180.000 kişiye bulaşmıştı. Aralık 1889 ortalarında çok sayıda fabrika

13 "European Influenza Epidemics of 1708-09, 1712, 1729-30, and 1732-33"; "European Influenza Epidemics of 1742-43, and, 1762"; "European Influenza Pandemic of 1781-82"; "European Influenza Epidemic of 1788-89", *Encyclopedia of Plague and Pestilence. From Ancient Times to the Present*. Ed. George Childs Kohn. Third Edition, New York 2008, 111-114.

kapatılmış, St. Petersburg terkedilmişti. Rusya üzerinden karayolları, demiryolları ve nehirlerle; Polonya, Finlandiya, Macaristan, Almanya, Avusturya'ya, Kasım-Aralık 1889'da Paris'e ulaşmış, Ocak 1890'da İtalya, Fransa, İspanya, Belçika ve İngiltere'yi kaplamıştı. Rusya üzerinden geldiği için, "*Rus Gribi*" adıyla anılmıştır. Önceleri hafif geçerken daha sonra tehlikeli bir karaktere bürünüp pnömoniye yol açmıştı. Paris'teki hastaneler yetersiz kalınca hastane bahçelerine barakalar yapıp çadırlar kurulmuş, okullar kapatılmış, eğitim durmuştu. Günlük mortalite 400-500 arasında değişiyordu. Lyon, Bordeaux ve Nantes da aynı durumdaydı. Kumaş üretimiyle ünlü Rouen, Le Havre ve Seine gibi sanayi kasabaları halkı influenza nedeniyle kaçtığı için dokuma atölyeleri kapanmıştı. Madrid ve Barselona'da günlük mortalite 200-300'e çıkınca, halk arasında paniğe neden olmaması için ölenler geceleri gömülüyordu. Berlin'de Aralık 1889'da vaka sayısı 150.000'e ulaşmıştı. Aralarında Rudolf Virchow'un (1821-1902) da bulunduğu üniversite profesörleri, hekimler ve veterinerlerin çoğu gribe yakalanmıştı.¹⁴

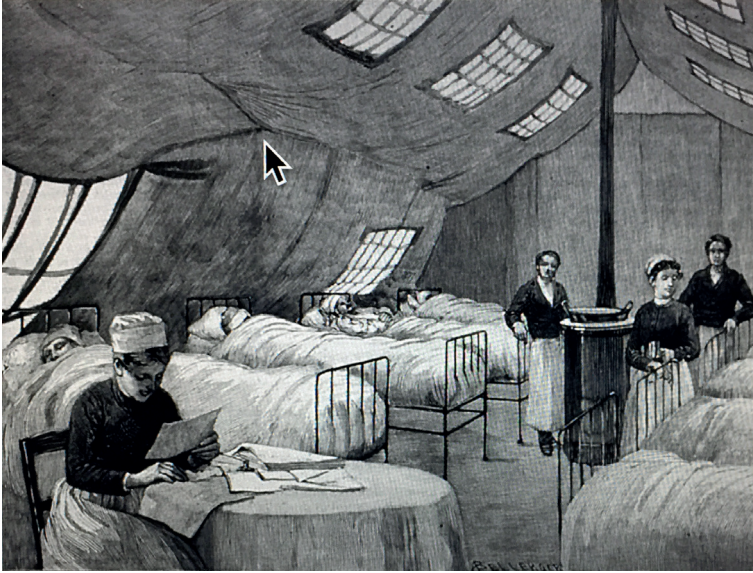
14 Bogumila Kempinska-Mirosławska and Agnieszka Woyniak-Kosek: "The Influenza epidemic of 1889-90 in selected European cities-a picture based on the reports of two Poznan daily newspapers from the second half of the nineteenth century", *Medical Science Monitor*, 19 (2013), 1131-1141.



1889 - 1892 İnfluenza pandemisinin Avrupa'ya yayılımı,
*Encyclopedia of Plague and Pestilence. From Ancient Times to
the Present*. Ed. George C. Kohn, New York 2008, 116.

İngiltere'de limanlardan başlayıp demiryollarıyla iç bölgelere yayılan influenza, Afrika'daki İngiliz kolonilerinde de aynı yolu izleyerek limanlardan demiryolları ve nehir ulaşımıyla yerleşim yerlerine yayılıyordu. Afrikalılar, Amerikan misyonerleri vasıtasıyla Afrika'ya taşınan Rus gribine, "Beyaz adamın hastalığı" (white man's disease) adını vermişlerdi. Birkaç hafta içinde Avrupa'nın tamamını etkisi altına alan influenza, Akdeniz'den Kuzey Afrika'ya Atlantik ve Pasifik limanlarından Güney Afrika ve Güney Amerika'ya geçip Şubat başında Hong Kong üzerinden Çin'i ertesi ay da Hindistan, Avustralya, Yeni Zelanda ve Endonezya'yı kaplamıştı.

Amerika'da Aralık 1889 başında yayınlanan gazeteler, Avrupa'nın büyük şehirlerinde grip salgınları olduğunu haber vermişse de bir telaşa neden olmamıştı. Ancak grip kısa sürede buharlı gemilerle Atlantik Okyanusu'nu geçip New York ve doğu limanlarına girmiş, Avrupa'da başladıktan sadece 70 gün sonra Amerika'ya ulaşmıştı. Gazeteler 28 Aralık günü ilk ölüm haberini yayınladı. Kısa süre sonra ölümler artmaya başladı. 1890 Ocak ayının ilk haftasında New York'ta 1,202 kişi öldü. Çaresizlik içindeki sağlık otoriteleri sıtmaya karşı kullanılmakta olan kinini önerdiler. Buna karşılık tıbbi dergiler halkı hekimlerin yazmadığı ilaçları kendi kendine içmenin tehlikelerine karşı uyarıyordu. *New York Tribune*, influenzanın akciğerleri zayıf, kalp ve böbrek hastalıkları olanları ciddi biçimde etkilediğini, pek çok vakanın hızla pnömoniye dönüştüğünü yazmıştı. Nitekim en yüksek ölüm oranı 2,503 kişiyle New York'ta kaydedildi.¹⁵



1889-1892 İnfluenza pandemisinde bir çadır hastanesi,
*Encyclopedia of Plague and Pestilence. From Ancient Times to
 the Present*. Ed. George C. Kohn, New York 2008, 112.

15 Greg Daugherty: "The Russian Flu of 1889: The Deadly Pandemic Few Americans Took Seriously", <https://www.history.com/news/1889-russian-flu-pandemic-in-america>. İletişim. 10 Mayıs 2020.

Halk karantinaya karşıydı. Edinburg'taki izolasyon hastanesine pandemi boyunca tek bir hasta yatırılabilmişti. Bu pandemide morbidite yüksek olmuş, Londra'nın dörtte biri, Roma'nın yarısı hastalığa yakalanmış, grip yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin herkesi vurmuştu. Çoğu ülkede salgın birkaç hafta veya birkaç ay sonra sönümlendi fakat birkaç yıl boyunca alevlenmeler yaşandı. Bu tekrarlar daha az insanı enfekte etti ama ilk salgından daha öldürücüydü. Önceki salgında bağışıklık kazananları etkilemediği ve virüsün hafif bir mutasyon geçirerek yeni dalgalara neden olduğu düşünülmektedir.

1895 Yılında; Almanya, Avusturya Macaristan, Fransa, Rusya, İtalya ve İngiltere'de influenza epidemileri vardı. Londra'da şiddetle seyretmiş, haftalık mortalite 473'e ulaşmıştı. Bu sayı 1893 salgınının en şiddetli haftasındaki mortalitenin üç katıydı. Ölenler ihtiyarlardı.¹⁶

Bu pandemiden sağ kurtulanlarda; depresyon, nevrasteni ve tükenmişlik sendromu gibi psikolojik rahatsızlıklar görüldü. Scotland's Royal Edinburg Hastanesi'ne melankoli teşhisiyle 140 kişi yatırılmıştı. Pandemi ekonomiyi de vurmuş, ölümler nedeniyle insan sayısı azaldığı için üretim düşmüş, kamu hizmetleri ve taşımacılıkta önemli aksamalar ortaya çıkmıştı.¹⁷

1889-1892 Pandemisi bakteriyolojinin parlak yıllarına denk geldiği için birçok ülkede ölüm istatistikleri tutulmuş, gribin epidemiyolojisi, patolojisi ve etiyolojisi hakkında araştırmalar yapılmıştır. Bu pandemiye maruz kalan ülkelerde günlük gazeteler, hastalığın semptomları ve sonuçları hakkında bilgi vererek halkı aydınlatmıştır. Pandemi Pasteur'ün mikrop teorisini açıklamasından yıllar sonra çıkmış olmasına rağmen, kimi bilim insanları hastalığın miazmadan kaynaklandığını ispat etmeye çalışmıştır.¹⁸ Bazı askeri hekimler ile denizci cerrahlar influenzanın tropikal dang humması (dengue fever) olduğuna dair

16 "İstihbarat", *Vekayi-i Tibbiye*, Sene.16, no. 4, 15 Nisan 1311 [27 Nisan 1895], 3069.

17 Alfred W. Crosby: "Influenza", *The Cambridge World History of Human Diseases*, Ed. Kenneth F. Kiple, Cambridge, Cambridge University Press, 2008, 808-809. ; Carole Reeves: "Influenza Pandemic, 1889-1890", *Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues*. Vol 1, A-M. Ed. Joseph P. Byrne. Greenwood Press, USA 2008, 309-313.

18 Bogumila Kempinska-Miroslawska and Agnieszka Woyniak-Kosek: *agm*.

makaleler yayınlamışlardır.¹⁹ Çünkü influenza semptomları dang humması semptomlarına benziyordu. Robert Koch'un kayınbiraderi Richard Pfeiffer (1858-1959), influenza hastalarının balgamlarından bilinmeyen bir bakteri izole etti ve buna, “*influenza basili*” adını verdi. Daha sonra yapılan çalışmalarla bu bakterinin, başta pnömoni ve menenjit olmak üzere, birçok enfeksiyona neden olduğu ve her zaman influenzaya neden olmadığı anlaşıldı. Bu basil günümüzde, “*B. Hemophilus influenza*” adıyla anılmaktadır.²⁰ İnfluenza A virüsü izole edilinceye kadar, hastalığın etkeni tartışılacak ve meçhul kalacaktı (1933).

1995 Yılında bir koronavirüsün (SARS-CoV) neden olduğu SARS salgını sonrasında biyologlar, insanları ve hayvanları enfekte eden virüsleri karşılaştırmak amacıyla modern gen sıralama yöntemlerini kullandılar. Genetik bakış açısıyla yapılan bu çalışmalar, 1889-1892 pandemisinin kökeni hakkında farklı bir hipoteze yol açtı. Araştırmacılar, küçük genetik farklılıkları açıklayan mutasyon oranının hesaplarına dayanarak, ortak ataların ne kadar süre önce var olabildiğini tahmin ettiler. SARS-CoV adlı koronavirüsün en eski ortak atalarının 1890 civarında var olduğunu buldular. Bu araştırmalara dayanarak, Covid-19 (SARS-CoV-2) pandemisinin, 1889 pandemisine neden olan bir koronavirüsten kaynaklandığı ileri sürüldü.²¹

OSMANLI COĞRAFYASINDA İNFLUENZA

Grip salgınlarının Osmanlı coğrafyasında nasıl seyrettiğine dair başlıca kaynak, vilayetler ve kasabalarla Payitaht İstanbul'daki yetkili merciler arasındaki yazışmalardır. “*Influenza*” adıyla anılan grip ile ilgili resmi yazışmalar Devlet Arşivleri Başkanlığı Osmanlı Arşivi'nde

19 Carole Reeves: *agm*.

20 H. Braun: “Grip etiyojisi hakkında”, *Yedinci Türk Tıp Kurultayı. Rapor I. Grip*. İstanbul Kader Basımevi, Ankara 1938, 3-5. ; Ekrem Şerif Egeli: *agm*, 5.

21 Mark Buchanan: “Our Coronavirus Predicament Isn't All That New”, <https://www.bloomberg.com/opinion/articles/2020-05-15/coronavirus-of-today-eerily-similar-to-1889-russian-flu-pandemic>. Erişim. 19 Mayıs 2020.

bulunmaktadır. Bu arşivde 1885 yılından sonraki belgeler yer almaktadır. Daha önceki yıllarda çıkmış salgınlarla ilgili belge tespit edilememiştir.

Devlet Arşivleri Başkanlığı Osmanlı Arşivi'ndeki (BOA) belgelerde; önceleri “*nezle-i müstevliye*” adı verilen hastalık daha sonra, “*İnfluença/İnfluenza, İspanyol nezlesi, İspanyol hastalığı*” adlarıyla anılmıştır.

Yabancı kaynaklarda Osmanlı coğrafyasındaki influenza salgınlarına ait ilk bilgi, 1782 sonbaharında Osmanlı Devleti'nde yaygın olduğudur.²² Bundan çok sonra Mart 1833'te İstanbul'da çıkan influenza epidemisinin İstanbul'dan İzmir, Suriye, İran ile Mısır'da Kahire ve İskenderiye'ye geçtiği belirtilmiştir.²³ Ocak 1843'te İstanbul'da çıkan influenza salgını çok kişiyi etkisi altına almakla beraber hafif seyretmiş, beslenmeye dikkat edilmesi tavsiye edilmiştir.²⁴ Kimi kaynaklar 1847-1848 pandemisinin merkez üslerinden birinin Osmanlı Devleti olduğunu, Payitaht İstanbul'un Ağustos 1847'de grip salgınına uğradığını ve Ekim 1848'de İstanbul'dan İskenderiye ve Malta'ya geçtiğini ileri sürmüştür.²⁵

1868 Yılında İstanbul'da çıkan influenza salgını, Sıhhiye Meclisi/Karantina İdaresi'nde Fransız delegesi olarak bulunan Dr. Mahé tarafından incelenmişse de hazırladığı raporu kendi ülkesine gönderdiği için içeriği bilinmemektedir.²⁶

Devlet Arşivleri Başkanlığı Osmanlı Arşivi'ndeki araştırmalarımız sonunda tespit edebildiğimiz influenza bildirimlerine bakarsak, vilayetlerden ilk salgın haberinin Bingazi'den geldiğini görürüz. 22 Haziran 1885 tarihinde Dahiliye Nezareti'ne çekilen telgrafla, halk arasında bir hastalık dolaştığı, yapılan inceleme sonunda bu hastalığın

22 “European Influenza Pandemic of 1781-82”, *Encyclopedia of Plague and Pestilence. From Ancient Times to the Present*. Ed. George Childs Kohn. Third Edition, New York 2008, 113.

23 “European Influenza Pandemic of 1833”, “Persian Influenza Epidemic of 1833”, *Encyclopedia of Plague and Pestilence. From Ancient Times to the Present*. Ed. George Childs Kohn. Third Edition, New York 2008, 114, 298.

24 *Journal de Constantinople et des Interêts Orientaux*, 11 Janvier 1843, 2-3.

25 “European Influenza Pandemic of 1847-48”, *Encyclopedia of Plague and Pestilence. From Ancient Times to the Present*. Ed. George Childs Kohn. Third Edition, New York 2008, 114-115.

26 Tevfik Sağlam: “İnfluenza üzerine birkaç söz”, *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*, Yıl 11, no. 7 (1945), ayrı baskı.

grip olduğunun anlaşıldığı ve 13 kişiyi hasta ettiği bildirilmiştir. Dahiliye Nezareti bu telgrafi, 22 Haziran 1885 günü Sıhhiye Nezareti/Karantina İdaresi'ne göndermiştir.²⁷

1889-1892 İnfluenza Pandemisi

1889-1892 İnfluenza pandemisi 1889 sonlarında İstanbul'a ulaşmış,²⁸ Osmanlı coğrafyasında dalgalanmalarla iki yıl sürmüştür. İnfluenza Ocak 1890'da Üsküdar mahallelerindeki çocuklarda yaygındı.²⁹ İlk görüldüğünde adi nezle zannedildiği için kayıtsız kalınmış, fakat şiddetlenip yol açtığı zatürre pek çok ölüme neden olunca İstanbul'daki bütün okullar geçici olarak kapatılmıştı.³⁰ Beşiktaş Sahilsaray'ında (Dolmabahçe Sarayı), sekiz hizmetli influenzaya yakalanmış, II. Abdülhamid'in emriyle, yapılan inceleme sonunda; mutfakın temiz, düzenli, ve sağlık şartlarına uygun olduğu anlaşılmış, hastalanan sekiz hizmetli derhal Gümüşsuyu Asker Hastanesi'ne gönderilmişti.³¹ Payitahtta influenza ile birlikte kızıl, kuşpalazı da yaygındı. Padişahın emriyle, tabipleri bulunan 6. Belediye (Beyoğlu) ve 4. Belediye (Samatya) Daireleri dışında kalan sekiz belediye dairesine, 1000 kuruş maaşları ilgili belediye dairelerinden ödenmek üzere, sekiz geçici tabip tayin edilmişti.³²

Polonya-Poznan'da yayınlanan *Kurier Poznanski* gazetesi, 7 Aralık 1889'da; influenzanın İstanbul'da ortaya çıktığını, oradan St. Petersburg'a taşınmasına rağmen iki başkent arasındaki tüm alana yayılmamış olmasının şaşırtıcı olduğunu ve İstanbul'da yaşayanların yarısının gripten etkilendiğine inanıldığını yazmıştı.³³ Nitekim

27 Devlet Arşivleri Başkanlığı Osmanlı Arşivi-BOA. DH. MKT. 1347/38, 09 Ramazan 1302 (22 Haziran 1885).

28 "Asiatic Influenza Pandemic of 1889-90", *Encyclopedia of Plague and Pestilence. From Ancient Times to the Present*. Ed. George Childs Kohn. Third Edition, New York 2008, 21

29 *Tercüman-ı Hakikat*, 3476, 9 Kânunısanı [Ocak] 1889.

30 Tevfik Sağlam: *agm.*; Mahmud Cevat İbnü's Şeyh Nâfi: *Maârif-i Umûmiye Nezâreti Târihçe-i Teşkilât ve İcrââtı. XIX. Asır Osmanlı Maârif Tarihi*. Haz. T. Kayaoğlu. Ankara 1954, 240.

31 BOA. Y.PRK.SGE, 3/55, 09 Cemaziyelevvel 1307 [10 Ocak 1890].

32 BOA. İ.DH. 1167/91242, H. 26 Cemaziyelevvel 1307 [18 Ocak 1890].

33 Bogumila Kempinska-Mirosławska and Agnieszka Woyniak-Kosek: *agm.*

Osmanlı coğrafyasının dört bir tarafından Babilî'ye gelen haberler, 1889 pandemisinin kısa sürede her tarafa yayıldığını göstermektedir. Dördüncü Ordu³⁴ Müşiri Serasker Ali Saip Paşa, 15 Ocak 1890 tarihinde bölgedeki askeri ve sivil dairelerde ve halk arasında influenzanın yaygın olduğunu, yakalananların sekiz-on gün içinde iyileştiğini bildirmişti.³⁵ Üç gün sonra Gelibolu'da çıkan influenza salgını nedeniyle okullar tatil edilmiş ve II. Abdülhamid İstanbul'dan hekimler gönderilmesini emretmişti.³⁶ Babasının ve annesinin tüberkülozdan eriyip gitmesine tanık olan II. Abdülhamid, bulaşıcı hastalıklara karşı son derece hassastı, influenzayı yakından takip etmekteydi. Vilayetlerden, kazalardan, sancaklardan bildirilen hastalık haberlerini dikkatle izliyordu. Ocak 1890 sonlarından itibaren çeşitli yerleşim birimlerinden peş peşe influenza haberleri gelmeye başlamıştı. Konya, Hüdavendigar (Bursa) ve İşkodra vilayetlerinden gelen telgraflarda influenzanın hafif ve zararsız olarak seyrettiği, Ertuğrul (Bilecik) Sancağında ihtiyaten sıbyan mekteplerinin tatil edildiği bildirilmişti. Bütün telgraflar Sadrazam Kamil Paşa tarafından Padişah II. Abdülhamid'e arz edilmişti.³⁷

34 Dördüncü Ordu bu tarihte; Erzincan, Trabzon, Diyarbakır, Sivas'ta konuşlanmıştı.

35 BOA. Y.PRK.ASK. 231/61, 23 Cemaziyelevvel 1307 [15 Ocak 1890].

36 BOA. İ.DH.1165/91112, 26 Cemaziyelevvel 1307 [18 Ocak 1890].

37 BOA. Y.A.HUS. 233/17, 08 Cemaziyelâhır 1307 [30 Ocak 1890].



Konya Vilayeti Valisi Süruri Beyden Dahiliye Nezareti'ne
gönderilen, 27 Ocak 1890 (15 Kânunısani 1305) tarihli telgraf:

“On gündür influenza hastalığı denilen keyifsizliğin dahil-i vilayette girmediği diyar kalmamış ise de dūçar olanlar nihayet beş gün zarfında kesb-i âfiyet ediyorlar hamd olsun bu hastalıktan vefeyat olmadığı ma’rûzdur”. BOA. Y.A.HUS. 233/17-5.

İzmir’de Fille de la Charité’ye³⁸ ait bir dispanserde hastabakıcılık yapmakta olan Sör Mairet, Fransa’ya göndermiş olduğu mektupta İzmir’deki influenza salgınının etkilerini anlatmıştır.

38 St. Vincent de Paul ve St. Louise de Marillac tarafından 1633 yılında kurulan uluslararası yardım topluluğu. Genç kızların yemin ederek iffet ve itaatle kendilerini hastalar ve yoksulların bakımına adanmış rahibeler teşkilatı. Mary Elizabeth O'Brien: *Spirituality in Nursing. Standing on Holy Ground*. 3rd ed., Jones&Bartlett Publishers, 2008, 37-41.

“Bu hastalık 1889 yılının Temmuz ayında Yahudi mahallesinden başlayıp hızla Frenk mahallesine yayıldı ve evimize ulaştı. Aniden kendimi genel olarak kötü hissetmeye başladım, ardından şiddetli bir hummaya tutuldum; ertesi gün evdeki rahibelerden biri ve onun peşinden birkaç yetim kız da aynı şeyleri hissetmeye başladı. Aynı zamanda, dispanser dışarıdan gelen hastalarla dolup taşmaya başladı. Sabah saat altıdan itibaren kapımıza her milletten yoksullar gelmişti: Rumlar, İsraililer, Türkler, Araplar hepsi ateşle yanıyor, bacakları sendeleyerek “Neyim olduğunu bilmiyorum, ne yürüyebiliyorum ne de yemek yiyebiliyorum; başım dönüyor, midem bulanıyor, eklemlerimde ağrı var” şikayetlerini tekrarlıyorlar ve kalabalık yüzünden yeterince hızlı hizmet alamadıklarından bayılıp yerde bilinçsiz yatıyorlardı. Koridorda, kapının yanında yatan birkaçı, bir adım daha atacak güçleri olmadığı için sıralarını bekliyorlardı. Eczanemizin kaynakları çok mütevazı olduğundan, herkesi rahatlatmak kolay olmuyordu. Bu yoksul insanları hoşnut etmek ve onları olabildiğince rahatlatmaya çalışmak amacıyla her zaman olduğu gibi: bazı hijyen tavsiyeleriyle beraber bir doz magnezyum sülfat, terleme için bir doz okaliptüs tentürü ile iyi bir kinin dekoksyonu veriliyordu. Böylelikle bu zavallı hastalar bize binlerce nimetler dileyerek ayrılıyorlardı. Verdiğimiz ilaçlarla kendilerini daha iyi hissedenlerin çoğu birkaç gün sonra gelip ailelerindeki hastalar için ilaç istiyorlardı. Daha sonra influenza bizi bir tür istila gibi vurdu: tüm yetim kızlarımız birbiri ardına hastalandı, 14 hemşirenin üçü ikinci ayaktaydı. Bir anda hemşireden hastaya dönüşüyor, iyileşmeye başlayanlar tekrar beyaz önlüğü giyiyorlardı. Yüce Tanrı sayesinde bizim açımızdan influenzanın anısından başka şey kalmadı. Ne var ki yoksullar için aynı şey geçerli değil, hastalık hala yaygın ve aşırı ölçüde sefalet mevcut. Aile babası incir hasadı yapamadı, dolayısıyla kış için birikim yapamadı, hastalık ve sefaletten dolayı ıssızlaşan aileler oldu.”³⁹

39 “Asie Mineur. Lettre de Soeur Mairé, fille de la Charité, sur les effets pernicioeux de la fièvre (influenza) à Smyrne”, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9791990t/f426.texteImage>. Bu yayından haberdar esen Aybala Yentürke ve Fransızca çevirisini yapan Dr. Ceren İlkan Rasimoğlu'na teşekkür ederim.

Erzurum vilayetinin; Erzurum, Beyazıt ve Erzincan kazalarında influenzanın hüküm sürmekte olduğu ve fakat zararlı olmadığı bildirilmişti.⁴⁰ Şubat 1890'da Kastamonu'da görülen influenza özellikle okula giden çocuklar arasında çok yaygın olduğu için bütün okullar, 13 Ocak 1890 tarihinden itibaren 15 gün tatil edilmişti.⁴¹ Adana merkezinde ve İçel Sancağı ile Kozan'ın merkezi olan Sis kasabasında influenza hastalığı hüküm sürmekteyse de vahim bir durum olmadığı bildirilmişti.⁴² Mart ayında Ankara vilayetinde, influenzaya karşı alınan temizlik ve korunma tedbirleri sayesinde, hastalık tamamen ortadan kalkmıştı.⁴³ Beyrut vilayetinde, Şubat 1890'da başlamış olan influenza salgını bahar aylarında devam etmekteydi.⁴⁴

Bu arada Korfu Başşehbenderi (Başkonsolosu), Hariciye Nezareti'ne bir telgraf çekerek Korfu'dan İzmir'e müteveccihen yola çıkmış olan Alman donanması gemilerinde influenza hastalığının hüküm sürmekte olduğunu bildirmişti.⁴⁵

30

1890 başlarında influenza vilayetlerde hafif olarak seyrederken aynı senenin ilkbaharında pek çok İstanbullu infuenzadan ölmüştü. O zaman "*paçavra hastalığı*" adı verilen bu salgında, halk evlerine kapanıp yatmıştı. Salgın sırasında; hapishaneler, deniz fenerleri memurları, şehirlere uzak dağlık köylerde yaşayanlarda ve tecrit edilen mahallelerde hastalık görülmemiştir.

Bir süre Osmanlı coğrafyasından influenza haberi gelmezken, 1889 pandemisinin üçüncü dalgası, Şubat 1892'de Debre'de ortaya çıktı. Debre'den salgının şiddetle hüküm sürmekte olduğu haberi gelince, Dahiliye Nezareti, Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Nezareti'nden (İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı) gereken tedbirlerin alınmasını istedi.⁴⁶ Bu sırada Erzurum'da hüküm sürmekte olan şiddetli influenza salgınında,

40 BOA. DH.MKT.1692/65, 3 Cemaziyelâhır 1307 [25 Ocak 1890].

41 BOA. DH.MKT. 1696/70, 17 Cemaziyelâhır 1307 [8 Şubat 1890].

42 BOA. DH.MKT.1701/97, 02 Receb 1307 [22 Şubat 1890].

43 BOA. Y.PRK. UM. 16/3, H. 19 Cemaziyelâhır 1307 [8 Mart 1890].

44 BOA. DH.MKT.1725/41, 04 Şevval 1307 [24 Mayıs 1890].

45 BOA. Y.A.HUS. 232/58, 25 Cemaziyelevvel 1307 [27 Ocak 1890].

46 BOA. DH.MKT.1917/117, 02 Receb 1309 [1 Şubat 1892].

belediye tabibinin tavsiyesi üzerine şehirdeki, İslâm ve Hıristiyanlara ait bütün sıbyan mektepleriyle ilkokullar kapatılmıştı.⁴⁷ Aynı senenin sonbaharında Trablusgarp ve çevresinde ortaya çıkan salgında ölen olmamış fakat kuşpalazının (difteri) ölümlere yol açtığı haber alınmıştı. Bunun üzerine derhal Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane ile iletişime geçilmişti. Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane, influenza salgın yapan bir hastalık olduğundan bu hastalığa tutulanların derhal tabibe müracaat etmesi, kuşpalazı (difteri) hastalarının tecrit edilmesi, vefat edenlerin elbiseleri yakıldıktan sonra evlerin dezenfekte edilmesi ve hekim olmayan yerlere tabip gönderilmesi gerektiğini bildirmişti.⁴⁸

Ertesi sene İzmit sancağı Kandıra kazası Karasu nahiyesine bağlı köylerde başlayan influenza salgınına, kızıl ve kızamık salgınları da eşlik edince ölenler olmuştu. Bu hastalıklara yakalananların tecrit edilmesi, hastaların yatak takımlarının kaynatılarak yıkanması ve okulların geçici olarak tatil edilmesi emredilmiş ve Kandıra'ya Adapazarı'ndan bir hekim gönderilmişti. Giden hekimin verdiği rapora göre; nezle-i müstevliye/influenza ve kızıl hastalığından Lahne köyünde sekiz çocuk ve iki büyük olmak üzere 10 ölüm ve 10 hasta ile Bolazar köyünde kızamık hastalığından 11 ölüm olmuştu, 30 hasta vardı, Milad köyünde vefat eden olmamıştı. Bunun üzerine gerekli tedbirleri almak ve hastaları tedavi etmek üzere Kandıra'ya İzmit ve Adapazarı'ndan tabipler gönderildi.⁴⁹

Vilayetlerde bunlar olurken, Ağustos 1893'te Payitahtta başlayan kolera salgını bütün dikkatlerin İstanbul'a yönelmesine neden olmuştu.⁵⁰ Şehirde kolera salgınıyla uğraşıldığı sırada bir de influenza salgınının çıkması yönetimi ve halkı zora sokmuştu. İki hastalık da etkin bir mücadele sonucunda kontrol altına alınmıştı. Fakat çok

47 BOA. MF. İBT. 28/101, 29 Receb 1309 [28 Şubat 1892].

48 BOA. DH.MKT. 2020/20, 23 Rebiülevvel 1310 [15 Ekim 1892].

49 BOA. DH.MKT.2057/56, 13 Şaban 1310 [2 Mart 1893]. ; DH. MKT. 8/88, 18 Ramazan 1310 [5 Nisan 1893].

50 Nuran Yıldırım-Hakan Ertin: "1893-1895 İstanbul Kolera Salgınında Avrupalı Uzmanlar ve Osmanlı Devleti'nde Sağlık Modernizasyonuna Katkıları", *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, C. 25, Sayı. Supplement 1 (20 Mart 2020), 85-101.

geçmeden Beşiktaş'ta çıkan yeni influenza vakalarını inceleyen İstanbul 4. Daire-i Belediye (Samatya) sertabibi influenzanın diğer semtlere de yayılacağını bildirince, alınacak tedbirleri görüşmek üzere, Şehremaneti Hıfzıssıhha-i Umumiye Komisyonu toplanmıştı. Komisyon; muhtaç ve âciz koleralılara yapılmakta olan, tabip gönderme-muayene-ilaç bedellerinin belediye tarafından ödenmesi gibi kolaylıkların influenzaya yakalananlara da uygulanmasını kararlaştırmıştı.⁵¹ Kolera ve influenzaya yakalananlar için, II. Abdülhamid'in emriyle Eczahane-i Hümayun'dan (saray eczanesi), kolera için 25.054 kuruş ve influenza için 10.003 kuruş olmak üzere toplam 34.057 kuruş tutarında ilaç kullanılmıştı. Birkaç ay sonra influenza şiddetlenince Eczahane-i Hümayun bütçesi dışardan satın alınan ilaçların bedellerini ödemede yetersiz kalmıştı. Sereczacı (Eczacıbaşı) Yorgaki, influenza salgını geçinceye kadar eczane harcamalarının Hazine-i Hassa-i Şahane'den (Padişahın özel gelirlerinden) ödenmesini arz etmişti.⁵²

32

Şiddetini kaybeden influenza Osmanlı coğrafyasında yerel salgınlar yapmaya devam etmiştir. İngiltere sefirimiz Rüstem Paşa Mart 1895'te influenzaya yakalanmıştı.⁵³ Eylül 1895'te Van'da askere yeni alınmış erler arasında influenza ortaya çıkmış ve bu askerler 15 gün talimden muaf tutulmuştu.⁵⁴ Birkaç sene sonra 1898'de influenza Adana'nın Karsantı nahiyesi ve civarında ortaya çıkmış, Çakır köyünde çok sayıda ölümler olduğunun bildirilmesi üzerine Adana valisi durumu tahkik etmek üzere Çakır köyüne bir sıhhiye müfettişi göndermiş, Dahiliye Nezareti'ne tahkikat sonucunun ayrıca gönderileceğini bildirmişti.⁵⁵

İnfluenza 1903-1904'te İstanbul'un hemen hemen her köşesini istila etmiş durumdaydı fakat insan kaybı yoktu. Oysa bu sırada Avrupa'da ölümlere neden olmakta, özellikle Paris'te dehşetle hüküm sürmekteydi. Bu yüzden bütün bilim merkezleri influenzanın mahiyeti hakkında araştırmalar yapıyordu. Bu salgın nedeniyle, Hamidiye Etfal Hastanesi

51 BOA. Y.A.HUS. 320/87, 27 Şaban 1312 [23 Şubat 1895].

52 BOA. Y.MTV.135/14, 3 Şaban 1313 [19 Ocak 1896].

53 BOA. BEO.582/43584, 6 Ramazan 1312 [3 Mart 1895].

54 BOA. Y.MTV. 127/113, 14 Rebiülevvel 1313 [4 Eylül 1895].

55 BOA. DH.MKT.2135/62, 3 Receb 1316 [30 Kasım 1898].

dahiliye hekimi Fehmi İsmail, influenza hakkında yapılan araştırmaları özetleyip kendi tecrübelerini de ekleyerek influenzanın nasıl bir hastalık olduğunu, etkilerini ve buna karşı neler yapılması gerektiğini anlatan bir makale yayınladı. Hastalık genellikle doğuda başlıyor batıya gidiyor, kuzeyden güneye dönüp dolaşıyor, Avrupa'da bir tur atıp gemilerle okyanusu aşarak Amerika'ya ulaşıyordu.⁵⁶

21 Aralık 1904 günü, Bitlis Valisi Ferid Bey, Dahiliye Nezareti'ne, Muş kasabası ve civarındaki bir iki köyde hem tifo hem de influenzanın şiddetle hüküm sürmekte olduğunu, üstelik çok sayıda ölüme yol açtığını, ayrıca Bitlis'te de tifo gibi bir hastalığın sürmekte olduğunu bildirmişti. Bitlis'te yeteri kadar hekim yoktu. Bitlis Valisi, Van'a gitmek üzere İstanbul'dan bir sıhhi heyetin yola çıkmış olduğunu gazetelerde okumuştı. Bu sıhhi heyetin, Bulanık, Mazgird kazalarına uğramadan Muş'a ve oradan da doğrudan Bitlis'e gelmesinin elzem bulunduğunu ifade edip, heyetin gerekli tedbirleri aldıktan sonra Van'a gitmesine izin verilmesini istemişti. İki hekimden oluşan sıhhi heyet, o günün ulaşım koşullarında ancak beş gün sonra 21 Aralıkta Erzurum'a ulaşmış ve oradan Van'a hareket etmişti. Çaresizlik içindeki Bitlis Valisi ardı ardına çektiği telgraflarla heyetin Muş ve Bitlis üzerinden Van'a gitmesine emir verilmesinde ısrar etmişti. Çünkü Muş'ta, hastalığın ortaya çıktığı 31 Aralık 1904 tarihinden itibaren, şiddetle hüküm süren influenza ahaliden 250 kişinin ve 15 askerin ölümüne neden olmuştu. Bitlis Valisi 17 Ocak 1905 günlü telgrafıyla Dahiliye Nezareti'ne Bitlis'te ölümlerin azaldığını, Van'da görülen vakalardan dolayı Bitlis'e bağlı Tatvan köyüne sıhhiye memurları gönderildiğini bildirmişti. Birkaç gün sonra, 21 Ocak 1905'te Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane, Bitlis Valisinin istediği sıhhi heyetin, önce Muş'a ve oradan Bitlis'e giderek gerekli tedbirleri aldıktan sonra Van'a gitmesinde bir sakınca bulunmadığı cevabını vermişti. Zamanın bürokratik koşullarında Bitlis Valisinin Muş ve Bitlis'te influenza salgını ve diğer bulaşıcı hastalıklar için 21 Aralık 1904 günü istediği sıhhi heyet

56 Fehmi İsmail: "İnfluenza-Grip", *Hamidiye Etfal Hastahane-i Âlisinin İstatistik Mecmua-i Tıbbiyesi*, Dersaadet Matbaa-i Osmaniye Altıncı Seneye Mahsusudur. Sene-i Hicriye 1323, Sene-i Maliye 19 Ağustos 1321[31 Ağustos 1905], 44-48.

için izin bir ay sonra çıkmış, halktan 250 kişi ile 15 asker hayatlarını kaybettikten sonra ölümler azalmıştı. Bu arada Bitlis Valiliği, influenzaya yakalananlar için Tatvan köyüne sıhhiye memurları göndermişti.⁵⁷

Birkaç sene ortalıkta görünmeyen influenza 20 Haziran 1908'de Sivas'ın Hornadil köyünde ortaya çıktı ve iki çocuk, altı erkek ve dokuz kadın olmak üzere 17 kişinin ölümüne neden oldu. Bunun üzerine yöreye iki defa hekim gönderildi.⁵⁸ Çok geçmeden Ocak 1909 sonlarında, İstanbul basınında, Adapazarı'na bağlı Karasu nahiyesi köylerinde meçhul bir hastalığın çıkıp yayıldığı ve bu hastalığa yakalanan 10 kişiden sekizinin vefat ettiğine dair haberler çıkmıştı. Bu haberleri gören II. Abdülhamid, hastalığın araştırılmasını ve alınacak sağlık tedbirlerini belirlemek ve yayılmasını önlemek üzere hekimler gönderilmesini ve hekimlerin hazırlayacakları raporun Sadare'te iletilmesini emretmişti. Bunun üzerine önce bir tabip ardından; Dr. Feyzi (Feyzullah İzmidî) Paşa, Dr. Rıfat Hüsameddin Paşa ile Edhem ve İsmail Beyler Karasu'ya gönderildi. Tabiplerin verdikleri raporda, hastalığın influenza olduğu ve köylülerin tabip gönderilmesi için olayı abarttıklarını bildirmişti.⁵⁹

34

SON YÜZ SENENİN GRİP PANDEMİLERİ

Son yüz senede dört pandemi ortaya çıkmıştır; İspanyol nezlesi/gribi (1918-1920), Asya gribi (1957-1958), Hong Kong gribi (1968-1969) ve domuz gribi (2009-2010). Her biri etiyolojik ajanlar, epidemiyoloji ve hastalık şiddeti bakımından diğerlerinden farklıydı. En şiddetlisi bütün dünyayı kaplayan İspanyol nezlesidir. Tüm zamanların en korkunç hastalığı kabul edilen İspanyol nezlesinin bütün dünyada 50 milyon insanın ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir. Birinci Dünya Savaşı'nda askeri birliklerde ve savaşın yarattığı zorlu yaşam koşulları zemininde yayılan İspanyol nezlesi, kimi tarihçilere göre savaşın sona ermesine neden olan etkenlerden biridir. Savaş bitince terhis olan askerler evlerine giderken influenzayı da götürmüş ve halka bulaştırıp

57 BOA. DH.MKT. 918/5-6-8-12-16, 19 Şevval 1322 [27 Aralık 1904].

58 BOA. DH.MKT. 2651/102, 14 Şevval 1326 [9 Kasım 1908].

59 BOA. DH.MKT. 2739/54, 24 Muharrem 1327 [15 Şubat 1909].

geniş alanlara yayılmasına neden olmuşlardır. Bu salgında Avrupa'da ölenlerin sayısının, Birinci Dünya Savaşı'nda ölenlerden altı kat fazla olduğu ileri sürülmektedir.⁶⁰

İSPANYOL NEZLESİ/GRİBİ (A H1N1)

Birinci Dünya Savaşının kaos ortamında askeri kamplarda, başlayan salgın, savaşın getirdiği yoksulluk ve yetersiz beslenmeyle zayıflamış insanlar arasında tutunup yayılmış ve pandemiye dönüşerek savaşan ülkeleri zor durumda bırakmıştı. Savaşa katılan bütün ülkeler orduları hakkında olumsuz kanaat oluşturacağı endişesiyle salgın haberlerine sansür koymuştu. Savaşa katılmayan İspanya'da sansür uygulanmadığı için İspanyol basınında salgın hakkında yazılar yayınlanıyordu. Dünya kamuoyu hastalığı İspanyol medyasından öğrenmişti. *The Times*'da, 25 Haziran 1918'de yayınlanan, “*İspanyol Gribi-Bir Hastadaki Semptomlar*” başlıklı yazının ardından İspanya kralı ile başbakan ve kabine üyelerinin bu hastalığa yakalandığına dair haberlerin etkisiyle, “*İspanyol Hastalığı*” adı kullanılmaya başlandı. İspanyollar şiddetle karşı çıkıp hastalığın ülkelerine Fransa'dan bulaştığını ifade ettilerse de hastalığın, “*İspanyol nezlesi/Morbus ibericus*” adıyla anılmasına engel olamadılar.

60 Edwin D. Kilbourne: “Influenza Pandemics of the 20th Century”, *Emerging Infectious Disease*. Vol 12, nu. 1 (January 2006), 9-14.



Amerikan askerleri influenzaya karşı ağız hijyeni için tuzlu su ile gargara yaparken, 1918

Yayılımı ve yaptığı tahribat nedeniyle “*Büyük Salgın*” adıyla da anılan bu pandemi en küçük yerleşim birimlerine kadar yayılıp üç dalga halinde seyretmiştir: ilk dalga Mart-Ağustos 1918, ikinci dalga Eylül-Aralık 1918, üçüncü dalga ise Ocak-Mayıs 1919 tarihlerinde hüküm sürmüştür. İlk dalga ve üçüncü dalga hafif, ikinci dalga ise şiddetli geçmiştir. Ağır bronkopnömoni vakaları ikinci dalgada görülmüştür. Bir görüşe göre salgın Asya, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde eş zamanlı olarak başlamıştı. Kuzey Amerika’ya Çinli göçmenlerle gelmiş, ilk vaka, 11 Mart 1918 sabahı Amerika Birleşik Devletleri’nin Kansas eyaletindeki Fort Riley kışlasında ortaya çıkmıştı. Öğle saatlerinde 107 asker hastaydı. İki gün içinde hasta sayısı 522’yi bulmuştu. 48 kişinin kaybedildiği bu ilk atakta ölüm nedeni zatürre (pnömoni) olarak kayıtlara geçti. Birinci Dünya Savaşı nedeniyle eğitim kamplarında bulunan askerler arasında hızla yayıldı ve halka bulaştı.⁶¹ Bir hafta içinde bütün Amerika’yı istila etti.

61 Fred R. Van Hartesveldt: “Influence Pandemic, 1918-1919”, *Encyclopedia of Pestilence*

Eğitimlerini Kansas'ta, grip görülen bölgelerde tamamlayan Amerikan Keşif Kuvvetleri'nden 89. ve 92. tümen, Massachussetts limanından gemilerle Avrupa'ya gönderildi. Fransa'nın en batısındaki Brest'te karaya çıkan Amerikan askerleriyle birlikte İspanyol gribi de Avrupa'ya adım atmış oldu. Orta Avrupa'yı geçtikten sonra Balkanlara, Yunanistan'a ve Orta Doğu'ya yayılarak Hindistan'a kadar uzandı. Haziran ve Temmuz 1918'de İskandinavya'da ortaya çıktı.⁶² Ardından Japonya ve Çin'e geçti. Mayıs ayında Afrika ve Güney Amerika'yı kaplamıştı. Hastalar ilk belirtiler başladıktan sonraki saatler veya günler içinde zatürreden kaybediliyordu. Hastalık ani ölümlere neden oluyordu. O kadar ki alışveriş yapanlar sokaklarda düşüp kalıyor hastaneye ulaşmadan hayatlarını kaybediyorlardı. Tiyatrolar, sinemalar, okullar, eğlence yerleri kapatıldı, toplu taşıma araçları çalıştırılmadı. Maskeler dağıtıldı. En etkili çare izolasyondur. İzolasyon sayesinde enfeksiyonun yayılımında azalma oldu. Fakat kimi yerel yöneticiler izolasyona önem vermedi. Atlanta'da işverenler maddi kayıplara neden olmasını istemediklerinden işçilerin izolasyonuna sıcak bakmadılar. İşçiler toplu taşıma araçlarıyla işlerine gitmek zorunda kaldı. Atlanta'da her yıl Ekim ayında düzenlenen Güneydoğu Fuarı⁶³ şehre gelir getiren önemli bir etkinlikti. Yerel otoriteler ve iş adamları hastalık yüzünden fuarın yapılamayacağından endişe ediyorlar ve eğlence yerlerinin kapatılması, maske takma mecburiyeti gibi önlemler yüzünden fuara katılımın azalmasını istemiyorlardı. Atlanta'da influenzanın yaz dalgası çok hafif geçmişti. Fakat Ekim ayında Fort Gordon kışlasındaki askerlerin neredeyse tamamı enfekte olmuştu. Sivil gruplar askerler için yüz bin maske hazırlamıştı. Üstelik ikinci haftada vaka sayısı 2,941'e yükselmişti. Buna rağmen Atlanta Şehir Sağlık Departmanı, salgın olmadığını ileri sürerek sağlık önlemleri almadı. Fuar Ekim ayında başarıyla düzenlendi, katılım rekoru kırıldı. Ancak Atlantallılar fuardan

Pandemics and Plagues. Ed. Joseph P. Byrne. Greenwood Press, USA 2008, 313-317.

62 Murad Yolun: *İspanyol Gribinin Dünya ve Osmanlı Devleti Üzerindeki Etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2012, 81-84.

63 Southeastern Fair, Atlanta Ticaret Odası'nın desteğiyle 1915-1975 yıllarında Atlanta, Georgia'daki Lakewood Park'ta düzenlenmiştir

sonra insanların, ağaçtan düşen yapraklar gibi öldüğünü unutmadılar. Atlanta yetkilileri sorumluluktan kaçmak için grip vakalarının gerçek sayısını bildirmedi.⁶⁴ Philadelphia'da bir günde beş bin kişi ölünce mezar kazıcıları cesetleri bir ayda gömememişti. Anne ve babası İspanyol gribinden ölen “grip yetimleri” sokaklarda kalmıştı.⁶⁵

Pandemi devam ederken bilim insanları, salgının önlenmesi ve ilaç bulmak için çabalar sarf ettiler. Hekimler hastalara izolasyon dışında; istirahat, iyi beslenme ve hijyen kurallarına uymayı önerdiler. İngiltere’de Royal College of Physicians (Kraliyet Hekimler Akademisi), gripi tedavi eden veya önleyen bir ilacın bulunmadığını açıkladı. Grip mücadelede; haşhaş, amonyum, alkol, kâfur, okaliptüs, iyot, katranruhu, terebentin, tarçın gibi droglar ve kimyasal maddeler ile kinin kullanıldı fakat hiç biri işe yaramadı. Avrupa’da ve Kuzey Amerika’da doktorlar bu salgın ile baş edebilmek için çeşitli kimyasallar tavsiye ettiler.⁶⁶



İnfluenza ve soğuk algınlığına karşı tarçın ve kinin kapsülleri, 1900.

64 Fred R. Van Hartesveldt: *age*, 313-317.

65 Andrew Nikiforuk: *Mahşerin Dördüncü Atlısı* (2.b). Çev. S. Erkanlı. İstanbul 2001, 194-196.

66 Murad Yolun: *adt*, 88-94



Gripten korunmaları için boyunlarına küçük
kâfur kesesi takılmış çocuklar, 1918-1919.

Salgının sürdüğü 46 haftada Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ölümlerin %47'si gripten veya komplikasyonlarından kaynaklanmıştı. Almanya-Frankfurt'ta bir hastanede grip mortalitesi %27.3 olarak kayıtlara geçti. Afrika'dan gelen raporlarda gribin bütün köyleri silip süpürdüğü bildirildi. Alaska'da neredeyse tüm Eskimo toplulukları ölmüştü. Küçük çocuklarda yüksek olan mortalite yaş ilerledikçe azalıyor, 30 yaş civarında zirve yapıyor, yaş ilerledikçe düşüşe geçiyordu. Yaşlılar daha az etkilenmiş grip, üretime katılan 20-40 yaş aralığındaki genç bireyleri öldürmüştü. Sonraları genç bireylerin ölümleri, virüse diğer yaş gruplarından daha şiddetli yanıt vermelerine (sitokin fırtınası) bağlanmıştı. Grip pandemisinin, 14. yüzyıldaki kara veba salgınından bile daha fazla insanı yok ettiği ileri sürülmüştür.⁶⁷ İspanyol gribi başladığı gibi birdenbire ortalıktan yok oldu. Neden yok olduğu, nasıl başladığı hakkında tahminler yapıldıysa da, bir sır olarak kaldı.

67 Fred R. Van Hartesveldt: *age*, 313-317.

1918 PANDEMİSİNDEN SONRA

1918-1957 yılları arasında dünyanın her tarafında, kimi ülkelerde düşük kimilerinde yüksek mortaliteye neden olan grip epidemileri görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1920-1929 arasındaki dokuz senede altı influenza epidemisi meydana gelmiş ve 250.000 kişinin ölümüne neden olmuştur. 1920 başlarında pek çok insanın ölmesine karşılık, 1928-1929 kışında 50.000 kişi hayatını kaybetmiştir.⁶⁸ Aralık 1928'in son haftasında Amerika'da vaka sayısı 240.000 idi.⁶⁹ Grip epidemileri Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde de yıllarca deniz dalgaları gibi azalıp çoğalarak sürmüştür. Ocak 1949'da Türkiye-Ankara'da görülen grip vakaları soğuk algınlığı zannedilmişken ay sonuna doğru epidemiye dönüşmüş, Şubat ayında pik yapmış üç hafta sonra başladığı gibi aniden sona ermişti. Yüksek morbiditeye nazaran mortalite düşüktü. Virüs akciğerleri ve sinir sistemini tutmaktaydı. Ağır vakalarda günlerce durdurulamayan burun kanamaları, ortakulak iltihapları görülmüştü. Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde yapılan araştırmalar sonunda epideminin, influenza A virüsünden kaynaklandığı kanıtlanmıştı.⁷⁰

68 *Sıhhiye Mecmuası*, "Sıhhi ve İctimai Şuûn", Cilt. VIII, Sayı. 52 (Ağustos 1931), 354.

69 *Cumhuriyet*, 29 Kânunuevvel 1928, 2.

70 Sabahattin Payzın, Sadık Okkan: "Ankara'daki İnfluenza Salgınının ve bu Salgın Sırasında Tecrit Edilen Virusun Hususiyetleri", *Türk İjiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi*, Cilt.9, sayı. 2 (1949), 88-95.



İngiltere'deki grip epidemilerinde kullanılan maskelerden, 1932.

Haziran 1950'de Stokholm civarında başlayan küçük bir grip epidemisi Kasım sonunda Norveç ve İsveç'e yürümüş, Aralık ayında Belçika, Almanya, İrlanda, İngiltere'de görülmüş ve bütün Avrupa'ya yayılmıştı. Gripe yakalanma oranı %25 idi. Serolojik muayeneler sonunda epidemiye neden olan virüsün İnfluenza A olduğu tespit edilmişti. Epidemi İngiltere'de çok şiddetli seyretmiş, büyük şehirlerde haftalık ölüm sayısı 1099'a varmıştı. Ölenlerin %85'i 55 yaş üstüydü. Kasım 1950'de İstanbul'da başlayan grip salgını kısa sürede Türkiye'ye yayılmıştı. Bütün dünyada olduğu gibi Türkiye'de de ihbarı zorunlu hastalık olmadığından vakalar hakkında sağlıklı bir bilgi bulunmamaktadır. Sivas Sağlık Müdürlüğü şehrin %10-20'sinin gribe yakalandığını açıklamıştı. Refik Saydam Merkez Hıfız Sıhha Enstitüsü Virüs Servisi, Sivas Sağlık Müdürlüğünden gönderilen üç vaka ile Ankara'daki vakaların boğaz çalkantı sularından ürettiği virüs kültürlerini kurutarak Londra'daki Dünya Grip Merkezi'ne göndermiş ve DSÖ Cenevre'deki Epidemiyoloji Servisi'ne bilgi vermiştir. Devam

edilen inceleme sonunda virüsün influenza A tipine ait A-prime soyu olduğu tespit edilmişti. Bunun üzerine DSÖ, 2 Şubat 1951’de Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü’nü Dünya Grip Merkezi’ne bağlı uluslararası bölgesel influenza merkezi kabul ettiğini bildirmiştir. Bu epidemi sırasında Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü influenza virüsü tipleri ile aşı çalışmalarına başlamıştır. İlk aşı bu epidemide enstitüde izole edilen virüs ile monovalan olarak hazırlanmıştı. Bu aşı enstitüde çalışan yüzlerce müstahdeme ve aşı istasyonuna başvuranlara tatbik olunmuş, daha sonra sınırlı sayıda Ankara civarındaki bir askeri birliğe de verilmişti.⁷¹

ASYA GRİBİ (A H2N2) PANDEMİSİ

Şubat 1957’de Çin’in Kweichow bölgesinde ortaya çıkan grip hastalığı kısa sürede 500 bin Çinliye bulaştı. Çok geçmeden Moğolistan, Hong Kong ve Singapur’a atladı. Mayıs ortalarında bütün Asya’da hüküm sürmekteydi. Dokuz ay içinde bütün dünyaya yayılmıştı. Washington Walter Reed Askeri Araştırma Merkezi solunum hastalıkları şefi Virolog Dr. Maurice Ralph Hilleman, 17 Nisan 1957 sabahı *New York Times* gazetesinde, Hong Kong’ta tahminen 250.000 kişinin gribe yakalandığı haberini okur okumaz Japonya-Zamadaki Amerikan ordusu laboratuvarına telgraf çekti ve Hong Kong’ta neler olup bittiğinin araştırılmasını istedi. Bir görevlinin gönderdiği gribe yakalanan Amerikan donanması askerlerinden aldığı tükürük örneğini inceleyen Hilleman virüsü izole etti ve hemaglutinin ve nöraminidaz proteinlerinin daha önce incelediği virüslerden farklı yeni bir virüs olduğunu gördü. Bilinen grip virüslerine benzemeyen bu yeni virüse “*Asya gribi*” adı verildi. Hilleman, yetkililere grip salgınının Eylül ayında Amerika Birleşik Devletleri’ne geleceğini söylediye de yetkilileri inandıramadı. Bunun üzerine Amerika’da grip aşısı üreten altı merkeze izole ettiği grip virüsü örneklerini gönderdi. İlk grip aşıları Haziran ayında üretildi, Temmuzda aşılama başlandı. Üç ay boyunca

71 Zühdi Berke: *agm*, 146-159, 196.

40 milyon doz aşı kullanıldı. Grip pandemisi, Hillman'ın tahmin ettiği gibi Eylül ayı başında Amerika Birleşik Devletleri'ni vurdu. O kadar hızlı yayıldı ki, sağlık yetkilileri yayılmasını durdurma ve yavaşlatma çabalarının boşuna olduğunu anladı. Bu nedenle bireyleri ve grupları karantinaya almaya teşebbüs etmedi. Bulaşmayı azaltmak amacıyla konferanslar, kilise toplantıları, spor etkinliklerini erteleme ya da iptal etme yoluna gitmedi, seyahatleri kısıtlamadı. Hastalara tıbbi bakım sağlamaya, toplum ve sağlık hizmetlerini sürdürmeye önem verdi. Çok sayıda hasta; kliniklere, doktor muayenehanelerine ve acil servislere yönlendirildi, hastalardan nispeten küçük bir yüzdenin hastaneye yatması gerekti. Okul devamsızlığı yüksekti. Ancak öğrenci veya öğretmen sayısı kapatmayı gerektirecek sayılara düşmedikçe okullar kapatılmadı. Salgına yakalananların çoğu üç beş gün içinde faaliyetlerine dönmekteydi. Önemli sayıda sağlık çalışanı gribe yakalanmış olsa da hastaneler hasta yüküyle başa çıkabilecek şekilde ayarlanmıştı. Temel hizmetlerde ve üretimde kesinti olmadı. Grip, üç ay tüm ülkeyi kasıp kavurduktan sonra sonbaharda ortadan kayboldu. Salgın 68.800 ölüme neden oldu. Hillemann aşı üretimine öncülük etmeseydi ölenlerin sayısı çok daha fazla olacaktı. Bu aşılama faaliyetinin diğer bir sonucu da grip salgınlarında kitlesel aşılamanın etkisinin ve öneminin anlaşılmasını sağlamasıydı. Küresel yayılımı 10-11 ay süren ve dünyada tahminen bir milyondan fazla ölümlle sonuçlanan bu küresel salgına neden olan virüsün kuşlarla bağlantılı olduğu anlaşılmıştır.⁷²

72 Yunus Gürbüz: "Modern Aşı Çağının Babası Maurice Ralph Hilleman Anısına", *Viral Hepatit Dergisi*, Cilt 12, sayı.3 (2007), 142-143. ; D.A. Henderson, B. Cortney, T. V. Inglesby, E. Toner, J. B. Nuzzo: "Public Health and Medical Responses to the 1957-58 Influenza Pandemic", http://www.upmc-biosecurity.org/website/resources/publications/2009/2009-08-05-public_health_medical_responses_1957.html. Erişim. 16 Haziran 2020. ; J. Cavanaugh Simpson, "The Man Who Beat the 1957 Flu Pandemic", *Scientific American*, 19 Nisan 2020. <https://blogs.scientificamerican.com/observations/the-man-who-beat-the-1957-flu-pandemic/> . Erişim 29 Nisan 2020.



1957 Asya gribi pandemisinde Danimarka-Kopenhag'daki geçici hastanede yatan hastalar

Asya gribi pandemisi Temmuz 1957 sonlarına doğru Doğu ve Güneydoğu illerimizde ortaya çıkmış, Ağustosun ilk haftasında Ankara'da ikinci haftasından itibaren bütün Türkiye'ye yayılmıştı. Eylül ayında okullar açılınca öğrencilerin %25-30'u gribe yakalanmış, okullar kapatılmıştı. Sağlık Bakanlığı, teşkilatından vaka ve ölüm sayılarının Ankara'ya bildirilmesini istemiş, Ağustos 1957-Mayıs 1958 arasında 375.781 vaka bildirilmişti. Mevcut vakaların üçte birinin haber verildiğini dikkate alan Sağlık Bakanlığı, gerçek vakaların bunun iki katı olduğu düşüncesiyle yapılan hesaba göre halkta 1.127.343, askeri birliklerde 31.356 olmak üzere toplam 1.158.690 vaka olduğunu ilân etmişti. Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, klorhidrat de kininin Asya gribi virüsü suşu üzerindeki etkisini araştırmış ve öldürücü etkisi olduğunu belirlemişti. Bu tecrübelerle dayanılarak daha etkili maddeler bulununcaya kadar influenza epidemilerinde

tedavi maksadıyla, gerektiğinde profilaktik olarak klorhidrat de kinin kullanılabileceğini açıklamıştı.⁷³

HONG KONG GRİBİ (A H3N2) PANDEMİSİ

13 Temmuz 1968'de Çin-Hong Kong'daki devlet kliniklerinde influenza benzeri hastaların sayısında ani bir artış görüldü. Hong Kong Üniversitesi Ulusal Grip Merkezi, 17 Temmuz'da yeni grip A (H3N2) virüsünü izole etti ve derhal Londra'daki Dünya Grip Merkezine gönderdi. Virüs suşunun çağdaş influenza virüslerinin farklı bir antijenik varyantı olduğu doğrulandı. Hong Kong'da bir iki hafta içinde 600 bin kişi enfekte olmuştu. Ağustos ayında Singapur, Taiwan, Malezya ve Vietnam'a sıçrayan salgın Eylül ayında bir koldan

Tayland, Hindistan ve Avustralya'ya, bir koldan da Madras, Bombay ve İran üzerinden İngiltere ile Kuzey ve Güney Amerika'ya ulaşmış, birkaç ay içinde Rusya ve Asya'yı kaplamıştı. Pandemi sırasında tahminen 160 milyon kişinin hava yolculuğu yapması virüsün hızla yayılıp bulaşmasını kolaylaştırdı. Bu sırada Vietnam savaşı devam etmekteydi. 2 Eylül'de, Vietnam'dan San Diego-California'ya yeni dönen bir denizciden ilk Amerika Birleşik Devletleri izolatu üretildi. Ardından Asya'dan Amerika Birleşik Devletleri'ne gelen gezginlerde influenza A (H3N2) virüsü tespit edildi. California'da başlayan epidemi kısa sürede bütün eyaletlere yayıldı. Üniversiteler kapandı, çalışma hayatı ve endüstri yavaşladı. Aralık 1968'de, aya gitmeye hazırlanan Apollo 8 astronotları pandemik gripten korunmaları için aşılandı. Amerika Birleşik Devletleri'nde salgın tahminen 100.000 ölümle sonuçlandı. Tedavi masrafları ve üretkenlik kaybı nedeniyle milyarlarca dolar zarar oluştu. 1969-1970 yıllarında Amerika Birleşik Devletleri'nde daha az şiddetli ikinci bir epidemi dalgası meydana geldi. 1968 Pandemisine neden olan (H3N2) virüsü, A virüsünden iki gen ve 1957 pandemisine neden olan A (H2N2) virüsünden altı gen içermekteydi.

73 Zühdi Berke, Azmi Arı, Elhan Özlüarda: "Teneffüs Sistemi Virus Hastalıkları Bu Konudaki Yenilikler ve Araştırmalarımız", *Türk İjiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi*, Cilt. 18, sayı.2-3 (1958), 193-196.

1969'un Mayıs-Haziran aylarında Güney yarım küreyi kaplayan Hong Kong gribi salgınları Avrupa'da Nisan 1969 sonuna kadar azalarak devam etti, Mayısta söndü. Ancak DSÖ Kasım ayında yayınladığı genelgeyle İspanya'da geniş salgınlar olduğunu bildirdi. Virüs İspanya'dan Fransa'ya oradan gemilerle İngiltere'ye ve diğer Avrupa ülkelerine geçerek pandemiye dönüştü. Buna karşın önceki epidemide, İngiltere ve Türkiye gibi hafif seyreden ülkelerde geniş bir epidemi halini aldı.⁷⁴

DSÖ Virüsün kuşlardan insanlara geçtiğini açıkladıysa da kuş ve insan virüsleri arasındaki genetik değişimin zamanı aydınlatılamadı. İn vitro çalışmalarda hastalığa yakalanmamış 70 yaş üstü hastaların kanlarında Hong Kong gribine karşı antikorlar bulundu. Antikor bulunanların 1900'lerde influenzaya maruz kalmış oldukları kanısına varıldı. Daha çok 65 yaş üstünü etkilemiş olan bu salgın virüs aşısı bulunup uygulanmış olmasına rağmen bir milyon ölümle son bulmuştur.⁷⁵

Hong Kong gribinin; İspanya, Romanya, Bulgaristan, Macaristan ve Polonya'daki uzantıları, Balkan ülkelerinden Aralık 1969 ortalarında Türkiye'ye gelip, Trakya ve Marmara bölgesinden diğer şehirlere yayılmış, özellikle bu bölgeden askere alınan acemi erlerle ordunun çeşitli birimlerine bulaşmıştır.⁷⁶ 1970'te Ankara'da Türkiye Büyük Millet Meclisi Muhafız Birliklerinde ve 1971'de Sivas Garnizonundaki acemi erler arasında 1.363 vaka gözlemlenmiştir. Kasım 1972'de Ankara Garnizonundaki acemi erler arasında görülmüştür. Kasım 1972'de vakaların artması üzerine 23 şehre gönderilen anketlere alınan cevaplardan, genellikle okul çağındaki çocuklarla genç yetişkinleri etkilediği anlaşılmıştır. Okul, işyeri devamsızlığı %20, komplikasyon ortalaması %2.3 olarak tespit edilmiştir. Salgın 1972 Aralık başından itibaren hafifleyip aynı ayın sonunda bitmiştir. Gülhane Askeri Tıp

74 Elhan Özlüarda: "1969-70 İnfluenza Epidemisi ve Laboratuvar bulgularımız", *Türk Higiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi*, Cilt. 30, sayı.2 (1970), 110-119. ; Barbara J. Jester, Timothy M. Uyeki, Daniel B. Jernigan: "Fifty Years of Influenza A(H3N2) Following the Pandemic of 1968", A Publication of the American Public Health Association. Published online 2020 May. <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2019.305557>.

75 Bruno Lina: *agm*.

76 Fethi Tezok, Edip Gümrükçü, Mehmet Sağlam: "1971 Hong-Kong Gribinin Memleketimizdeki Özellikleri", *Mikrobiyoloji Bülteni*, Cilt. 6, sayı.1 (Ocak 1972), 91-113.

Akademisi hocalarının Kasım ayında askeri birliklerdeki vakalardan izole ettikleri üç virüs Refik Saydam Merkez Hıfız Sıhha Enstitüsü DSÖ Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi'nin laboratuvarında yapılan virolojik ve serolojik çalışmalarla Şubat 1969'da influenza A2 olarak tespit edilmiştir. Serolojik testler halkımızda Hong Kong gribi etkenine karşı yeteri kadar antikor bulunmadığını ve önceki suşlarla hazırlanmış aşılardan koruyucu olmadığını göstermiştir. Daha sonra İngiltere'den getirilen orijinal Hong Kong virüsü ile hazırlanan aşılardan, laboratuvar personeli aşılanmış ve bu aşının homolog antikorlar ürettiği gösterilmiştir.⁷⁷

DOMUZ GRİBİ (A H1N1) PANDEMİSİ

Mart 2009'da Meksika'da bir domuz çiftliğindeki domuzlardan insana geçen grip, kısa süre içerisinde Meksika'nın diğer bölgelerini ve Nisan 2009'da Amerika Birleşik Devletleri'ni kapladı. Ardından kıtalar arası yayılım göstererek tüm ülkeleri etkilemeye başladı. 15 ve 17 Nisanda domuz orijinli influenza A (H1N1) olduğu tanımlandı. DSÖ 26 Nisanda 3. düzey, 27 Nisanda 4. düzey, 29 Nisanda 5. düzey salgın olduğunu, 11 Haziranda ise 6. düzey pandemi olarak ilan etti. Salgın Meksika'da başladığı için önce “*Meksika gribi*”, domuz kaynaklı olduğu için “*domuz gribi*” isimleriyle anılmaya başlandı ise de, daha sonra insan, kuş ve domuz grip virüslerinin genetik karışımı sonucu olduğu anlaşılan bu yeni virüse, “*Yeni A(H1N1)v*” adı verildi. Salgında aşı ve antiviraller (oseltamivir ve zanamivir) kullanıldı. Yakalananların çoğu komplikasyon olmadan iyileşti. Pandemi Ağustos 2010'da, 5-19 yaş arasındaki çocukların çoğunlukta olduğu 300 bin ölümle sonuçlanmıştır.⁷⁸

77 Fethi Tezok, İsmail Güner, Mehmet Sağlam, Edip Gümrükçü: “1972 Ankara İnfluenza Epidemisi”, *Türk İjiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi*, Cilt. 32, sayı.3 (1972), 192-216. ; Elhan Özlüarda: *agm*.

78 Kamuran Şanlı: “İnfluenza Virüsü ve Domuz Gribi”, *Jinekoloji Obstetrik Pediatri Dergisi (JOPP Derg)*, Cilt.2, sayı.1 (2010), 4-12. ; Julia Ries: “Here's How COVID-19 Compares to Past Outbreaks”, <https://www.healthline.com/health-news/how-deadly-is-the-coronavirus-compared-to-past-outbreaks>, Erişim: 1 Mayıs 2020.

DSÖ pandemi ilan ettikten sonra, Türkiye’de ilk importe vaka 18 Mayıs 2009 tarihinde, ilk yerli vaka da 18 Haziran 2009 tarihinde tespit edilmiştir. Salgının devam ettiği 2009-2010 yıllarında toplam 13.591 vakadan 656’sı ölümlle sonuçlanmıştır. En fazla ölüm 65 yaş üstünde görülmüş, bunu 0-4 yaş grubu izlemiştir. Vaka artışı 40. haftadan itibaren başlamış ve 47. haftada pik yapmıştır. Aşı uygulamasına 2 Kasım 2009 tarihinde, sağlık personeli (hekimler-diş hekimleri, sağlık personeli) ve hacı adaylarından başlanmıştır. Öğrenciler, kamu hizmeti yapanlar ve riskli gruplarda üç milyon doz pandemik influenza aşısı kullanılmıştır.⁷⁹

İSPANYOL GRİBİ OSMANLI COĞRAFYASINDA

İspanyol gribi, bütün dünyada olduğu gibi Osmanlı coğrafyasında da üç dalga halinde hüküm sürmüştür. Mart-Ağustos 1918’deki ilk dalganın ardından Ekim-Aralık 1918’de ikinci dalga yaşanmış, üçüncü dalga ise Ocak-Mayıs 1919 arasında hüküm sürmüştür. İspanyol nezlesinin İstanbul’da ve vilayetlerde nasıl seyrettiğine bakalım.

Payitaht İstanbul’un Davetsiz Misafiri İspanyol Nezlesi/Gribi

İspanyol gribinin Osmanlı coğrafyasındaki ilk durağı İstanbul olmuştur. Tarihi boyunca dünyanın önemli ticaret yollarının kavuştuğu, insan trafiğinin yoğun olduğu İstanbul, başta veba ve kolera olmak üzere bütün salgınlardan etkilenirdi. İspanyol nezlesinde de öyle oldu. İstanbul basınının ilk vakalardan itibaren ilgi gösterdiği bu salgının payitahttaki durumu hakkındaki bilgiler, arşiv belgeleri yanı sıra İstanbul’da yayınlanan *Vakit*, *Âti ve Tercüman-ı Hakikat* gazetelerinden derlenmiştir.

Avanzade M. Süleyman, İspanyol nezlesinin ilk olarak Temmuz 1918’de Şişli’de ortaya çıktığını ifade etmiştir.⁸⁰ O sırada 1914’ten beri sürmekte olan Birinci Dünya Savaşı’nın neden olduğu ağır yaşam

⁷⁹ T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı. Ankara 2019, 9-14.

⁸⁰ Avanzade M. Süleyman: *İspanyol Nezlesi*, İstanbul 1920.

koşullarında İstanbul'da frengi, belsoğukluğu, uyuz, lekeli humma (tifüs) hastalıkları artmış bunlara bir de veba vakaları eklenmişken, şehirde sonraları toplumsal hafızada, “İspanyol hastalığı” olarak yer edecek hastalığın bir anda yayılması herkesi şaşırtmıştı. İspanyol gribi, 10 Temmuz 1918'e kadar İstanbul'da ölüme neden olmamıştı.⁸¹ Temmuz ayı boyunca özellikle Haliç, İstinye, Kurbağalıdere ve Kuşdili dereleri çevrelerinde hüküm sürüyordu.⁸²

İspanyol Nezlesi bütün Avrupa'yı dolaştıktan sonra İstanbul'a geldiğinde henüz bu hastalığın mahiyeti bilinmiyordu. İstanbul basını şehri saran bu yeni hastalığa ilgi gösteriyor ve halkı aydınlatmak adına hekimlerden görüş alıyordu. *Vakit* gazetesi İspanyol nezlesini şöyle tanımlamıştı: “*Devr-i âlem seyahatine çıkmış, rast geldiğini çarpan, en şiddetli askeri tedbirlerin kapamış olduğu sınırları kolayca geçiveren tuhaf bir hastalık*”. *Vakit* gazetesi, o sırada İstanbul'da bulunan Alman Prof. Dr. Krause'tan hastalık hakkında bilgi istemişti. Dr. Krause, Berlin'deki gözlemlerine dayanarak, İspanyol nezlesinin influenzaya benzediğini ancak sancının bel ve dizlerde yoğunlaşmasıyla ondan ayrıldığını söylemişti. Hastalık birdenbire baş ve boğaz ağrısı, 39-40 derece yüksek ateşle başlıyor fakat nabız yavaş seyrediyordu. Dr. Krause, yüksek ateşe rağmen nabızın yavaş kalmasını, hastalığın en önemli belirtisi kabul ediyordu. Hastalık üç dört gün devam ettikten sonra şifa ile sonlanmaktaydı.⁸³

Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi 14 Temmuz 1918 günü *Âti* gazetesinde yayınlanan duyurusunda; “*Bir müddetten beri Avrupa'nın bazı kısımlarında hüküm sürmekte olan İspanyol nezlesi hastalığının İstanbul'un muhtelif noktalarında görüldüğünü bildirmişti. Her ne kadar uzmanlar hastalığın mahiyeti hakkında kesin bir şey söylemeseler de influenzaya benzediğini fakat ondan farklı belirtiler gösterdiğini*” ifade etmiştir. Ardından hastalığın belirtilerini saydıktan sonra, hafif seyretmekte olan hastalık hakkında mütehassıs hekimler tarafından

81 “İspanyol Nezlesi Hastalığının Arazı Nedir?”, *Vakit*, 10 Temmuz 1918.

82 Neşet Ömer: “İspanyol Nezlesi”, *Vakit*, 13 Temmuz 1918.

83 “İspanyol Nezlesi Hastalığının Arazı Nedir?”, *Vakit*, 10 Temmuz 1918.

İstanbul'da da incelemeler yapılmakta olduğunu ve hastalığın mahiyeti hakkında ortaya çıkacak bilgilerin tebliğ edileceğini duyurmuştur.

Şehremaneti Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi Hıfzıssıhha Şubesi Müdürü Dr. Neşet Ömer (İrdelp, 1882-1948), 30 Ekim 1918'de imzalanan Mondros Mütarekesi'ni takiben orduya terhis emri verilmesi üzerine memleketin her tarafından İstanbul'a gelen askerlerin, hastalığın tekrarına neden olduğunu açıklamıştı.⁸⁴ Bazı evsiz barksız, güçsüz kuvvetsiz askerler ise İstanbul'da Yeniciami (Eminönü) şadırvanında ve caminin merdivenlerinde sefalet içinde yatmaktaydı. Şehremaneti (Belediye), bu askerlerin umumi sağlık için tehlike teşkil ettiklerine dikkat çekerek gereğinin yapılmasını istemişti.⁸⁵

Ekim 1918'de ikinci dalganın başlamasıyla kapatılan okullar, vakaların azalması üzerine 2 Kasım 1918 günü açılmıştı. Fakat 9 Aralık 1918'de yeniden şiddetlenmesi üzerine tekrar kapatıldı. Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi, kapatma gerekçesini, "*Aralık ayı başlarında haftada 400 kişinin İspanyol hastalığından ölmeye başlaması ve okullara devam eden öğrenci sayısının azalması*" olarak açıkladı. Ayrıca tiyatro, sinema, gazino gibi halka açık mekânlar da ikinci bir emre kadar kapatıldı. Salgın şiddetle hüküm sürmekte olmasına rağmen bazı Ermeni ve Rum mektepleri ile yabancılara ait okulların açıldığı haberini alan Sıhhiye Nezareti, 31 Aralık 1918 tarihinde Maarif Nezareti'ne gönderdiği yazıyla, izinsiz olarak açılan okullar hakkında tahkikat yapılmasını ve derhal kapatılmalarını istedi.⁸⁶

84 "İspanyol Nezlesi Tekrar Başladı", *Vakit*, 9 Kânunuevvel [Aralık] 1918.

85 BOA. DH. İ. UM. 19/1, 8 Rebiülâhır 1337 [11 Ocak 1919].

86 BOA. MF.MKT.1229/45-5, 8 Kânunuevvel 1334 [8 Aralık 1918].



Vakit gazetesinin, “İspanyol Nezlesi Tekrar Başladı”
başlıklı haberi, 9 Kânunıevvel/Aralık 1918.

Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi 14 Aralık 1918 günlü gazetelerde,
“Hasta Olmamağa Çalışalım” başlığı ile halkın şu tedbirleri almasını
rica etti:

Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi’nden: İspanyol nezlesi yine son
günlerde şiddetini artırdı. Evvelki defalar gibi istila eder tarzda
değilse de oldukça fazla ölümlere sebep oluyor. Buna karşı daha

önce ve son zamanlarda duyurduğumuz gibi etkili tedbirler yoktur. Çünkü;

1- Bu hastalık gayet kolay, mesela hasta bir adamla karşı karşıya gelmekle, öksürürken yakınında bulunmakla, temasla, kısaca en akla gelmez vasıta ile bulaşıyor.

2- Yayılımının genişliğine ve hastalığı hafif surette ve bir iki gün içinde işine devam ederek geçirenlerin çokluğuna nazaran bu hastaların tecridi de mümkün olamıyor.

3- Bu hastalığın aşı veya serumları yoktur. Hastalıkla mücadele etmek için hükümete düşen tek görev; teması en çok kolaylaştıran toplanma yerlerinin mesela; mektep, tiyatro ve sinema gibi yerlerin kapatılmasıdır ki bu tedbir bu günden itibaren yine tatbik olunmuştur. Fakat bu salgın ve tehlikeli hastalıkta daha etkili tedbirler halkın sorumluluğundadır:

- Hasta ziyareti âdeti bu hastalık geçinceye kadar bırakılmalıdır.
- Kalabalık yerlerden mümkün mertebe kaçınmalıdır. Vapurlara, trenlere, tramvaylara girerken lüzumsuz hücumlarla acelecilik çok zararlıdır. Kısa mesafelerde mecburiyet olmadıkça ulaşım araçları kullanılmamalıdır.
- Öksürenler mutlaka ağzını kapamalı ve öksürenlerin yanında bulunanlar hemen uzaklaşmalıdır.
- Ne kadar hafif olursa olsun ateş, boğaz, baş ağrısı ve kırıklık başlar başlamaz, ıhlamur gibi sıcak bir şey ile beraber, Aspirin veya daha iyisi günde 2-3 gram kadar Salipirin almalı ve mutlaka evde oturmalıdır. Daha evvel bir de müshil alınması faydalıdır.
- Ateş tamamen geçtikten sonra en aşağı üç gün yine istirahat etmeli ve sokağa çıkınca soğuğa karşı dikkatli olmalıdır.

Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi yukarıda zikr olunan tedbirlere riayet etmeyi ve hasta olan her ferdin de diğerlerine temastan

*mümkün mertebe kendiliğinden sakınarak sıhhat-i umumiyyeye hizmet etmesini muhterem halkımızdan rica eder.*⁸⁷

Ocak 1919'un ilk haftalarında vaka sayısı azalınca; okul, tiyatro, sinema, gazino gibi yerlerin yeniden faaliyete geçmesi kararlaştırıldı. Maarif-i Umumiye Nezaretinden; *Tasvir-i Efkâr, Sabah, Vakı, Zaman* gazetelerine gönderilen resmi tebligatla kapatılan yerlerin bazı şartlar dahilinde faaliyete geçeceği ilân edildi. Isıtması olmayan okullar açılmayacak, öğrencilerin sağlık durumlarına dikkat edilecek ve öğrencisinin %15'i hastalık nedeniyle devam etmeyen okullar derhal kapatılacaktı. Okullardaki dershanelerle yatakhaneler uygun zamanlarda havalandırılacaktı. Sinemalar günde iki temsil ile yetinecek ve iki temsil arasında iki saat bırakılacak, bu zaman içinde salon havalandırılacak ve zemin dezenfekte edilecekti. Dumanı solunum yollarını tahriş ettiği için sigara içilmesi kesinlikle yasaktı.⁸⁸ Fakat kısa sürede yeni bir atak yapan salgından özellikle öğrencilerin etkilenmesi üzerine; *Akşam, Tasvir-i Efkâr, Vakı ve Sabah* gazetelerine verilen ilanlarla, resmi ve özel bütün okulların ikinci bir emre kadar yeniden tatil edildiği duyuruldu.⁸⁹

53

Aralık 1919'un son haftasında İstanbul'da İspanyol gribinden 98 kişi öldü.⁹⁰ Bunun üzerine Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi'nin kararıyla, 28 Aralık 1919 günü hastalığın bir önceki yılda olduğu gibi tahribat yapmaması için, Dârülfünun (İstanbul Üniversitesi) şubeleri ile Sultani mektepler 10 gün tatil edildi.⁹¹ Hamidiye Etfal Hastanesi'nden Dr. A. Vahid : “İspanyol nezlesi yeniden başladı” başlığıyla *Vakı* gazetesinde (26 Kânunievvel/Aralık 1919) yayınlanan yazısında İspanyol nezlesinin vebadan çok daha fazla tahribata neden olduğunu ileri sürmüştür.

“Bu şekilde yazın başlayarak ikişer ay fasıllarla üç devre gösteren bu salgının verdiği vefeyatın miktarı Dr. Hikmet Süreyya Bey'in

87 “Hasta Olmamağa Çalışalım”, *Âti*, 11 Kânunievvel 1334 [14 Aralık 1918]

88 “İspanyol Nezlesi”, *Vakı*, 6 Kânunısani [Ocak] 1919. ; BOA. MF. MKT.1237/20, 6 Rebiülâhır 1337 [9 Ocak 1919].

89 BOA. MF.MKT. 1236/ 77, 5 Rebiülâhır 1337 [8 Ocak 1919].

90 *Vakı*, 30 Kânunievvel [Aralık] 1919.

91 “İspanyol Nezlesi”, *Vakı*, 29 Kânunievvel [Aralık] 1919.

yapmış olduğu istatistiğe göre 5.000'dir. Avrupa'da yapmış olduğu vefeyatın miktarı Dünya Savaşı'nın verdiği zayıatın altı misli olduğu söyleniyor. Bu hususta hakiki istatistiklere ulaşlamamıştır. Görülüyor ki İspanyol nezlesinin yapmış olduğu tahribatın yanında vebanın tahribatı hiç bir şeydir...İspanyol nezlesi ismi (veba) olmayan fakat hakikatte vebadan daha tehlikeli ve mühlik bulunan bir âfettir. Bu Âfete karşı lâkayd kalmak asla câiz değildir.”⁹²

Hastalığın vahamet kazanması karşısında Şehremaneti (Belediye) Sıhhiye Müdüriyeti 27 Aralık 1919'da gazetelere bir tebliğ göndererek 15 günden beri şiddetle hüküm süren bu hastalığın 1918 yılında 14.000'den fazla İstanbullunun ölümüne neden olduğunu hatırlatmış ve gazetelerde yayınlanan, 27 Aralık 1919 tarihli tebliğde şu kurallara uyulmasını tenbih etmişti; “hastalarla temas etmemek, kalabalık yerlerde bulunmamak, ağzı sık sık oksijenli/naneli su ile çalkalamak, diş temizliğine dikkat etmek, üşütmemeğe dikkat etmek, içki içmemek, öksürürken ağzı mendille kapamak, kırıklık-ateş-nezle-baş ağrısı-öksürük görülen hafif rahatsızlık durumunda dinlenmek fakat şiddetlenirse derhal hekime gitmek, evde hastalanan olursa ayrı bir odada aileden bir kişi tarafından bakılması, hasta ile temasta bulunanların ellerini ve ağızlarını dezenfektan bir maddeyle yıkamaları, hastanın dezenfektan dolu kapaklı bir kap içine tükürmesi, hastanın tükürük ve balgamıyla temas eden bütün çamaşır, mendil, çarşaf vesairenin kaynatılması.”⁹³

Maarif Nezareti, 9 Ocak 1919'de *Tasvir-i Efkâr*, *Sabah*, *Vakit* ve *Zaman* gazetelerine gönderdiği resmi ilânla, İspanyol nezlesi ölümleri azaldığı için bütün okulların açıldığını duyurdu.⁹⁴

92 A. Vahid: “İspanyol Nezlesi Yeniden Başladı”, *Vakit*, 26 Kânunievvel [Aralık] 1919.

93 “İspanyol Nezlesi Yeniden Başladı”, *Vakit*, 28 Kânunievvel [Aralık] 1919.

94 BOA. MF.MKT.1237/20, 6 Rebiülâhır 1337[9 Ocak 1919].

İspanyol Nezlesinin/Gribinin Edebiyattaki Yansımaları

İspanyol gribi salgını sırasında İstanbul'da yaşayan kimi yazarlar eserlerinde salgından söz etmiştir. Hüseyin Rahmi Gürpınar (1864-1944); zeki ve iyi niyetli bir genç yazarın bir arkadaşının sokağa düşen çocuklarını kurtarmak için, İspanyol gribi salgınının yarattığı korkuyu ve halkın batıl inançlarını kullanarak, birkaç zengini kandırması üzere kurguladığı, *Hakka Sığındık* (İstanbul 1976) romanında İspanyol gribinin nasıl yayıldığını da anlatır:

“İstanbul, [Aksaray] Hoşkadem taraflarında İspanyol nezlesi yangın gibi evden eve saldırarak aile fertlerinden üç dört cana kıymadıkça sönmüyordu. Hastalık zuhur eden evler ile imkân derecesinde ihtilâttan sakınılması hususunda doktorların tavsiyeleri, gazetelerin ihtarları tesirsiz kalıyor; bu nasayihin [nasihatların] zıddına hareketten ileri gelme elim vakalar birbirini velyediyor [takip ediyor], kimsede intibah[uyanma] eseri görülüyor, cahil kafalar hep bildiğine gidiyordu.” (s.5)

Refik Halid Karay'ın (1888-1965), İspanyol gribine yakalanmış birinin duygularını anlattığı yazısı, 24 Temmuz 1918 tarihli *Hilal-i Ahmer* gazetesinde, ertesi sene de *Sakin Aldanma, İnanma, Kanma* (İstanbul 1919) kitabında, “İspanyol Nezlesine Dair” başlığı ile yayınlamıştır.

“Ben böyle ateş görmedim, sanki Cibali yangınından bir yanar kütük fırlamış da balkonun açık kapısından dosdoğru bizim yatağa düşmüş; elini vücuduma sürenin kazara mangala sokmuş gibi ve ‘of!’ diye parmağını ağzına götürmediğine şaşıyordum. Maazallah parlamama bir şey kalmamıştı. Şilte, yorgan, cebinlik, karyola, nagihan [aniden] alev alıverecektik. (...)

Her neyse, bu çok ateşli bir illetti; yanıyordum; için için, inim inim yanıyordum. İstiyordum ki biri beni kocaman soba maşası ile belimden tutsun, götürüp bahçede havuza daldırsın... Yanar bir kütük gibi vücuduma su dokundukça cazırdayarak, hışıldayarak beyaz beyaz dumanlar salıvererek orada söneyim, serinleyim!

Ya baş ağrısı! Ağız alışmış da ‘ağrı’ diyorum, yoksa ağrı ne kelime? Ağrı benim çektiğimin yanında şifa gibi kalır. (...) Şakaklarım öyle atıyordu ki benim kafamın içinde bayram davulu bir saat, bir gün değil, köy düğünü gibi tam bir hafta vurdu. (...)

Ben şimdi hiçbir şeye ‘olmaz!’ demiyorum. Umumî Harp bize: Olmaz olmaz deme, olmaz olmaz. Hakikatini ne güzel öğretti... Hem dizüstü geldik de öyle öğrendik! (...)

İspanyol Nezlesinin/Gribinin Artçıları

İspanyol nezlesi üçüncü dalgadan sonra İstanbul’da ataklar yaparak etkili olmaya devam etmiştir. Şubat 1920’de payitahtta girmediği yer kalmamıştı. Hastasız ev yok gibiydi. Devlet memurlarının ve hükümet görevlilerinin çoğu evlerinde yatmaktaydı. Hastalığı fırsat bilen eczacılar ilaç fiyatlarını artırmıştı. Vizite ücretlerinin yüksekliğinden aileler evlerine hekim çağıramadıkları için hastalar tedavi olamıyordu. Dahiliye Nezareti Birinci Dünya Savaşı’nda eczacıların epeyce zenginleştiği, hekimlerin de fedakarlıkta bulunabilecek vaziyette olduğu kanısındaydı. Zaruret ve sefaletin hükmettiği böyle bir zamanda, eczacıların kârlarına, hususi hekimlerin vizite ücretlerine sınır konmasını istedi. Ayrıca, Şehremaneti’nden belediye dairelerindeki hekim sayısını artırmasını, Harbiye Nezareti’nden de 30 askeri hekimin salgın sonuna kadar belediye hekimleriyle birlikte çeşitli semtlerdeki eczanelerde hastaları tedavi etmek üzere geçici olarak görevlendirilmesini talep etti. Harbiye Nezareti, “kolorduların hekim ihtiyacı bile karşılanamıyor” gerekçesiyle istenen doktorları göndermenin mümkün olmadığını bildirdi. Şehremaneti de ilaç fiyatları hakkında eczanelere vizite ücretleri için de hekimlere tebligat yapmıştı.⁹⁵

Vakit gazetesinin görüşüne başvurduğu hekimler, “İspanyol nezlesinin genellikle zatürreye yol açarak ölüme neden olduğunu, hastalık mikrobu daima ağızdan vücuda girdiğinden ağzı ara sıra dezenfektan bir madde ile

95 BOA. DH.UMVM.96/25, 11 Cemâziyelevvel 1338 [1 Şubat 1920].

çalkalamanın pek faydalı olduğunu” ifade etmişlerdi.⁹⁶ Emraz-ı İntaniye (İnfeksiyon Hastalıkları) Mütehasısları Muallim Dr. Hüsametdin ve Lütfi Beyler, İspanyol Nezlesi ve her türlü burun-boğaz, göğüs nezlelerinden korunmak için, naneli bir gargara olduğunu tahmin ettiğimiz, “*Gomentol*” adlı müstahzarlarını piyasaya sürmüşlerdi.⁹⁷

Vakit gazetesi, 17 Mart 1920’de, “*İspanyoldan Zayıat*” başlıklı haberinde, 1918, 1919 yıllarında ve 1920’nin ilk üç ayında İstanbul’daki morbidite ve mortaliteyi şöyle açıklamıştır:

	1918	1919	1920
Vaka sayısı	5.606	2.235	1.827
Vefat	479	189	301

Sıhhiye Müdüriyet-i Umumiyesi’nden bir yetkili, 1921 Ocak sonu ve Şubat başında grip ve zatürre vakalarının çoğaldığını açıklamıştı.⁹⁸ Bir sene sonra *Vakit* gazetesi, 14 Şubat 1922 günü, grip ihbarı mecburi hastalık olmadığı için İstanbul’daki hastaların sayısının meçhul kaldığını açıklamış, iki gün sonra da , “*ahval-i sıhhiye*” sebebiyle okulların 18 Şubat Cumartesi gününden itibaren bir hafta tatil edildiği ilân edilmiştir.⁹⁹ Birkaç gün içinde grip vakaları vahim olmamakla beraber artınca, Sıhhiye Müdür-i Umumisi Arifi Paşa şu açıklamayı yapmıştı, “*Halen şehirdeki hastalıklar tehlikesiz addolunabilir. Yalnız çiçek ve grip vahim olmamakla beraber artmıştır. Tecrübe gribe karşı kullanılacak esaslı vasıtalar olmadığını ispat etmiştir. Gribin daha vahim bulunduğu Avrupa’da bütün tedbirler alındığı halde hiçbir faydası olmamıştır. Burada ise Maarif Nezareti mektepleri bile kapatmamıştır. Gribin öksürük ve havayla bulaştığı kesinlik kazanmıştır. Bu hastalığa karşı alınacak bir tedbir ve esaslı bir vasıta yoktur.*”¹⁰⁰

96 “İspanyol Nezlesi”, *Vakit*, 29 Kânunievvel [Aralık] 1919.

97 *İleri*, 4 Kânunısani [Ocak] 1920.

98 “Şehrimizin Sıhhati”, *Vakit*, 1132, 2 Şubat 1921.

99 *Vakit*, 16 Şubat 1922.

100 “İstanbul’un Sıhhati”, *Vakit*, 27 Şubat 1922.

Nisan 1924'ten 15 gün önce İstanbul'da 187 grip vakası görülmüş, 13 kişi vefat etmişken bir hafta sonra vaka sayısı 73'e vefat ise 6'ya inmişti.¹⁰¹ Ancak Mart ayı sonunda, mevsim hastalığı, şehirde bulunan bütün mektepleri tatil ettirecek kadar şiddetlenince, Sıhhiye Müdürü Burhaneddin Bey, şehirde artan grip vakaları ile okullarda görülen kızıl, kızamık hastalıklarının mevsim icabı olduğunu o zamana kadar hiçbir ölümün kayda geçmediğini, okulların tedbir amaçlı kapatıldığını açıklamıştı.¹⁰² Ancak *Vakit* gazetesinde yer alan haberler, 1927 yılına kadar İstanbul'da sık sık grip epidemilerinin çıktığına işaret etmektedir. Aralık 1925'te havaların birdenbire soğumasından dolayı grip vakaları başlamıştı.¹⁰³ 23 Mart-1 Nisan 1926 tarihlerindeki bir hafta içinde 186 grip vakası tespit edilmişti.¹⁰⁴ Ertesi hafta 23-30 Nisan 1926 tarihlerinde 167 grip hastasından biri vefat etmişti.¹⁰⁵ Sene sonuna gelindiğinde, grip ve nezle okulları istila etmiş, öğrenci sayısı beşte bir oranında azalmıştı. Özellikle Darülmuallimat (Kız Öğretmen Okulu) ve Galatasaray Lisesi'nde grip ve nezle vakaları artmıştı.¹⁰⁶

Vilayetlerde İspanyol Nezlesi/Gribi

İspanyol nezlesi 6 Ağustos 1918'de Nusaybin'de Osmanlı Ordusu ilk menzil hastanesinde kendini gösterdi. Irak Cephesi Altıncı Ordu Karargâh Tabibi ve Ordu Sertabip Vekili Yzb. Abdülkadir Bey (Noyan, 1886-1977) bu sırada orduya yeni bağlanmış olan Diyarbakır ve Elazığ menzil teşkilatını teftiş etmek üzere; Nusaybin, Mardin, Diyarbakır üzerinden Elazığ ve Malatya'ya gitmişti. Dönüşte 8 Ağustos günü Nusaybin'e vardığında, Nusaybin hastanesi hekimleri ve memurları burun-boğaz yanması ile başlayan, öksürük ve yüksek ateşle seyreden bir hastalıktan yatmaktaydı. İspanyol nezlesi demiryolu çalışanlarıyla gelmişti. Derhal Musul'da bulunan Ordu Sıhhiye Reisliğine haber verildi.

101 *Vakit*, 2268, 18 Nisan 1924.

102 "İstanbul'un Sıhhati", *Vakit*, 2250, 31 Mart 1924.

103 *Vakit*, 2852, 8 Kânunuevvel [Aralık] 1925.

104 *Vakit*, 2972, 7 Nisan 1926.

105 *Vakit*, 3002, 10 Mayıs 1926.

106 *Vakit*, 3232, 30 Kânunuevvel [Aralık] 1926.

Nusaybin'den gelecek kıtalar Musul dışında kurulacak çadırlarda tecrit edilmeye başlandı. İspanyol nezlesi buna rağmen, 25 Ağustosta Tikrit'e, ertesi gün Kerkük ve civarında bulunan İkinci Fırka birliklerine, ardından da fırtına misali bütün Musul'a yayıldı. Yzb. Abdülkadir (Noyan) Bey de İspanyol hastalığından kurtulamadı. Komplikasyonsuz seyreden salgında mortalite %3,5 olmuştur.¹⁰⁷

İspanyol gribi sonbaharda Ankara ve çevresinde yaygındı. 19 Ekim 1918'de İskilip kazasında bir müddettir sürmekteydi, dört ölüm vuku bulmuş iken son iki günde 15 kişinin öldüğü bildirilmişti. Memurlar ile askerler ve jandarmaların tamamı hastalanmıştı, resmi görevler yapılamıyordu. Tedbirler almak ve uygulamak üzere, gerekli ilaçlarla birlikte Sıhhiye Müfettişi Dr. Yusuf İzzettin Bey Ankara'ya gönderildi.¹⁰⁸ Bu sıralarda Beyrut Polis Müdürü Muhtar Bey, İspanyol hastalığından vefat etmişti.¹⁰⁹

Yozgat'ta yayıldığında önce lekeli humma zannedilmiş, daha sonra İspanyol nezlesi olduğu anlaşılmıştı.¹¹⁰ Yozgat'a bağlı Hüseyinabad'da (Alaca), Ekim 1918'de günlük ölüm sayısı 30'lara yükselmişti.¹¹¹ Salgından en çok Yozgat'ın Köhne ve Sorgun nahiyeleri etkilenmişti. Bu nahiyelere bağlı 48 köyde yaşayan 10.844 kişiden 9.800'ü gribe yakalanmış, 1.160'ı ölmüştü.¹¹² Yozgat Hapishanesi'nde yatmakta olan Ahmed ve Haşim adlı mahkumlar, Dahiliye Nezareti'ne çektikleri telgrafta hapishanede İspanyol hastalığının şiddetle hüküm sürmekte olduğunu bu yüzden 400 mahkumun yarı yarıya azaldığını bildirmişler ve hayatlarını korumaları için affedilmelerini istirham etmişlerdi. Bunun üzerine hemen hapishanede gereken sağlık tedbirlerinin alınması emredilmişti.¹¹³ Başka bir hapishane haberi de Lapseki'den gelmişti. Adliye Nezareti Lapseki merkez hapishanesinde çıkan grip

107 Abdülkadir Noyan: *Son Harplerde Salgın Hastalıklarla Savaşlarım*. Ankara 1956, 86-89.

108 BOA. DH.İ.UM. 19/3, 13 Muharrem 1337 [19 Ekim 1918].

109 BOA. DH.EUM.KLH. 5/150, 22 Muharrem 1337 [28 Ekim 1918].

110 BOA. DH.MB.HPS-M. 35/71, 29 Teşrinievvel 1334 [29 Ekim 1918].

111 BOA. DH.İUM. 9-3/1-7-2, 12 Teşrinievvel 1334 [12 Ekim 1918].

112 BOA. DH.MB.HPS.79/27-2, 11 Şubat 1334 [11 Şubat 1918].

113 BOA. DH.MB.HPS. 79/27, 24 Rebiülevvel 1337 [28 Aralık 1918].

salgınının bütün mahkumlara yayılmasını önlemek amacıyla kürek mahkumlarının başka bir hapisaneye nakledilmesini önermişti.¹¹⁴ Çok geçmeden hastalık Mudanya'nın köylerinde etkili olmaya başladı.¹¹⁵ Nisan 1921'de Çanakkale'de, Mayıs ayında Çanakkale ve Ayvacık kazasında devam etmekteydi.¹¹⁶

Zengin fakir demeden herkesi tutan İspanyol gribi Mustafa Kemal'i iki kez yakalamıştı. Veliahd Şehzade Vahidettin Efendi ile birlikte gittiği Almanya seyahatinden dönerken böbreklerinden rahatsızlanmış, İstanbul'a dönmeyip Viyana'ya gitmişti. Buradan da günümüzde Çek Cumhuriyeti sınırları içinde bulunan Karlsbad kaplıcalarında bir süre dinlenmişti. Mustafa Kemal, İstanbul'a hareket etmek üzere tekrar Viyana'ya geldiğinde İspanyol nezlesine yakalanmış, birkaç gün dinlendikten sonra İstanbul'a dönmüştür.¹¹⁷ Samsun'a gitme hazırlığı yaparken ikinci defa yakalandığı İspanyol nezlesinde ise Beşiktaş-Akaretler'deki evinde tedavi görmüştür.¹¹⁸ Kaynaklar, iki seferde de hastalığı hafif atlattığını ifade etmektedir.

60

Sadrazam Ahmet İzzet Paşa, Cemil Paşa (Topuzlu, 1866-1958) ve Ressam Mualla da İspanyol gribine yakalanmıştı. Hanedandan Şehzade Selahaddin Efendi'nin damadı Selahaddin Ali Bey, eski Hicaz Valisi Hacı Reşid Paşa ve Galatasaray Lisesi öğretmenlerinden Zografos Efendi İspanyol nezlesinden hayatını kaybetmiştir.¹¹⁹

İspanyol gribi küresel salgınının İstanbul'daki ve Osmanlı Devleti'ndeki yayılımı ve etkileri hakkında tutulmuş resmi bir istatistik yoktur. İhbarı zorunlu hastalıklar arasında olmadığı için vaka ve ölüm sayıları da bilinmemektedir. Dr. Hikmet Süreyya Bey'e göre, 1918 yazından Aralık 1919'a kadar 5.000 kişi ölmüştür.¹²⁰ Şehremaneti Sıhhiye Müdüriyeti 27

114 BOA. DH.MB.HPS. 107/28, 29 Safer 1338 [23 Kasım 1919].

115 BOA. DH.EUM.AYŞ. 52/29, 17 Receb 1339 [27 Mart 1921].

116 BOA. DH.EUM.AYŞ. 53/32, 14 Şaban 1339 [23 Nisan 1921] ; DH. EUM. AYŞ.53/49-1, 29 Şaban 1339 [8 Mayıs 1921].

117 Lord Kinross, *Atatürk: Bir Milleti Yeniden Doğuşu*, İstanbul, Altın Kitaplar, 2010, 147.

118 Metin Özata: *Atatürk ve Tıbbiyeliler*. Umay Yay, 2007, 196.

119 Ali Şükrü Çoruk: "90 yıl önce domuz gribi", *Mostar*, 58 (Aralık 2009), 40-42.

120 A. Vahid: "İspanyol Nezlesi Yeniden Başladı", *Vakit*, 26 Kânunievvel [Aralık] 1919.

Aralık 1919'da gazetelere gönderdiği tebliğde İspanyol nezlesinin 1918 yılında 14.000'den fazla İstanbullunun ölümüne neden olduğunu ifade etmiştir.¹²¹ Avanzade M. Süleyman da bu menhus nezlenin 14.000'den fazla kardeşimizi insafsızca alıp götürdüğünü yazmıştır.¹²²

Verilen sayılar tahmini olsa da bir buçuk senede 16.000 dolayında İstanbullunun bu hastalığa kurban gittiği düşünülmektedir. Hamidiye Etfal Hastanesi'nden Dr. A. Vahid'in İspanyol nezlesini, "*İsmi veba olmayan fakat hakikatte vebadan daha tehlikeli ve mühlik [öldürücü] bulunan bir afet*" olarak tanımlaması da yaşanan felaketin boyutu hakkında fikir vermektedir.¹²³

Dang Humması mı? Üçgün Humması mı? İnfluenza mı?

1889-1892 Pandemisinden sonra özellikle Avrupa'da bilim insanları influenzanın etkenini bulmak için yoğun yoğun çalışmalara girişmişlerdi. O yıllarda tıp dünyası bir geçiş dönemi yaşamaktaydı. 19. Yüzyıl ortalarında Louis Pasteur (1822-1895) bulaşıcı ve salgın hastalıkların mikroorganizmalardan ileri geldiğini göstermişti. Bu görüşü benimseyenler çoğunlukta olsa bile, hâlâ geçmişin miazma teorisini, hastalıkların çürüyen maddelerin karıştığı kötü havayı soluma nedeniyle meydana geldiği fikrini, savunanlar bulunuyordu. Pasteur ile Robert Koch'un (1843-1910) önderliğinde bakteriyolojinin altın yıllarına tanıklık eden bilim insanları hastalığı anlamaya, etkenini bulmaya çalışıyordu. 1889'da Avrupa'da ve İstanbul'da dang humması (dengue fever) salgını vardı. Paris'teki tıp otoriteleri aynı sene patlak veren grip salgınının dang humması olduğunu ileri sürmüştü. Bunun üzerine grip semptomlarına benzer belirtiler gösteren dang humması hakkında tartışmalar başlamıştı.

Cemiyet-i Tıbbiye-i Şahane üyelerinden Dr. Pardo, 1889'da Fransız tıp otoritelerinin dang humması olarak nitelendirdikleri hastalığın grip olduğuna dikkati çekmiş ve dang humması ile influenzanın, "*İki meşe*

121 "İspanyol Nezlesi Yeniden Başladı", *Vakit*, 28 Kânunuevvel/Aralık 1919.

122 Avanzade M. Süleyman: *Age*.

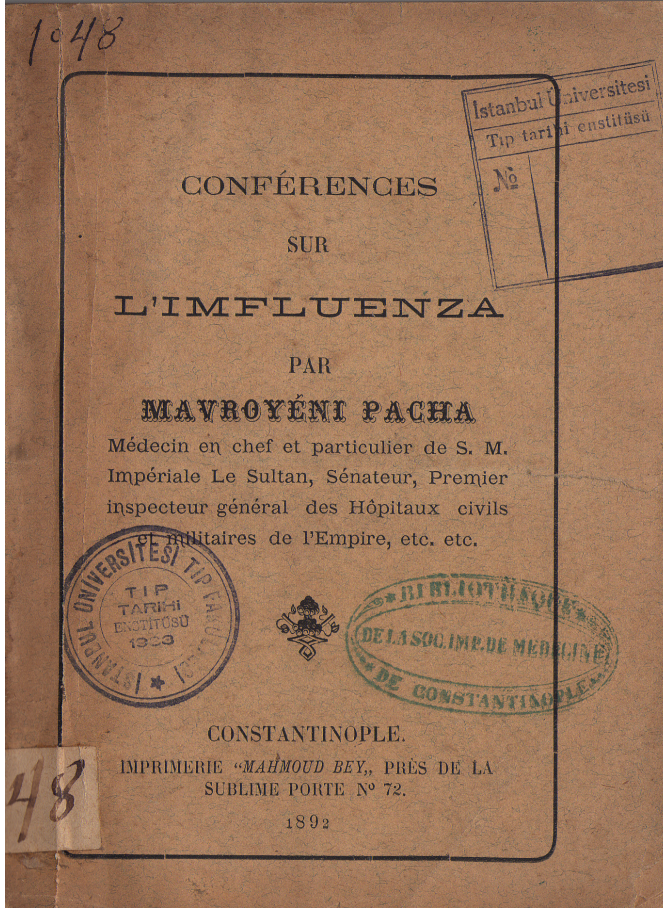
123 A. Vahid: "İspanyol Nezlesi Yeniden Başladı", *Vakit*, 26 Kânunuevvel [Aralık] 1919.

yaprağı gibi birbirine benzeyen” fakat ayrı ayrı hastalıklar olduğunu ifade etmişti .¹²⁴

Cemiyet-i Tibbiye-i Şahane üyelerinden Dr. Spadaro, “*De La Fievre Dengue en 1889*” başlıklı makalesinde (*Gazette Medicale d’Orient*, XXXIII Année, no. 1, 15 Mars 1890, 5-8; no.2, 31 Mars 1890, 21-25), İstanbul’da 23 Haziranda başlayan dang humması hakkında bilgi vermiş, tedavi amacıyla; bromür, antipirin, fenasetin ve bromhidrat de kinin kaşeleri kullandıklarını bildirmişti.

Sertabib-i Hazret-i Şehriyâri ve Osmanlı Devleti Askeri ve Sivil Hastaneler Başmüfettişi olan Mavroyeni Paşa (Spiridon Mavroyéni, 1817-1902), Avrupa’yı kasıp kavurmakta olan influenza hakkında, Gülhane Seririyat Hastanesi ve Tatbikat Mektebi’nde (Gülhane Askeri Tıp Akademisi) altı konferans vermişti. Hastalığın tarihçesini, etiyolojisini, patolojisini, belirtilerini, komplikasyonlarını, tanısını ve tedavisini anlattığı konferanslarını, *Conférences sur l’Influenza* adıyla yayınlamıştı (Constantinople, Imprimerie Mahmoud Bey, 1892). Mavroyeni Paşa bu kitabında hastalığı dang humması olarak nitelendirmiş ve İstanbul’da büyük çaplı ölümlere neden olmadığını, sadece ağır hastalar ile tedavi edilemeyen hastalıkları olan kişilerin ölümlerini çabuklaştırdığını ifade etmişti. Ondan birkaç sene sonra Mekteb-i Tibbiye-i Şahane (İstanbul Tıp Fakültesi) muallim muavinlerinden Yzb. Ziya Nuri (Birgi), *Emraz-ı İntaniyeden İnfluenza ve Humma-yı Dang* (Kostantiniye 1311/1895) adlı eserinde influenza ile dang hummasının ayrı hastalıklar olduğunu belirtmiştir.

124 Tevfik Sağlam: “İnfluenza üzerine birkaç söz”, *Türk Tıp Cemiyeti Mecmuası*, XI, 7 (1945)’den ayrı baskı. ; Kemal Hüseyin Plevnelioğlu: *agm*, 12.



Mavroyeni Paşa'nın influenza hakkındaki kitabı, Constantinople 1892.

Avrupa'da İspanyol gribi pandemisi başladığı sırada, ilk dalga hafif seyrettiği için tıp otoriteleri, gripi semptomları ve hızla yayılımı nedeniyle dang humması (dengue fever) ve üç gün humması (three-day fever, papatasis humması/pappataci fever/periodic fever) ile karıştırmışlardı. İstanbul'da ilk İspanyol gribi vakaları görüldükten birkaç gün sonra, Tıp Fakültesi Muallim Muavini Dr. Neşet Ömer (İrdelp) de, *Vakit* (13 Temmuz 1918) gazetesine bu hastalığın influenzadan ziyade üç gün hummasına benzediğini söylemişti.

“Kişisel gözlemlerime göre İspanyol nezlesini influenzadan ziyade, üç gün humması hastalığına benzetiyorum. Gerçi influenza ile Dang humması ve üç gün humması başlangıç ve yayılımları, baş ve eklem ağrılarının varlığı itibarıyla birbirine benzerlik gösterirlerse de influenzaya mahsus olan burun ve boğaz iltihabı, üç gün hummasında yok gibidir. İstanbul’da gördüğüm hastalarda hafif boğaz ağrısı, göz kızarıklığı, şiddetli baş ağrısı ve nezlesiz öksürük vardır. Şiddetli derecede bel ve diz ağrılarından şikâyet eden hastalar da az değildir. Bu hastalık nezle olmadığı için influenzadan ayrılıyor. Hastaların ateşi ilk gün birden bire 39-40’a yükselmekte, hastalığın üçüncü gününe doğru yüksek ateşe rağmen nabız düşük kalmaktadır. Hastalar genellikle üç günde ve nadiren dört günde şifa bulurlar. Şimdiye kadar müşahade ettiğim 30 kadar hastanın hiç birisinde deri lezyonları görmedim. İspanyol nezlesi, dang hummasına değil üç gün hummasına benziyor.”

64

Bahriye Nezareti Sıhhiye Müfettiş-i Umumisi Dr. Ömer Fuat Paşa, *Vakit* gazetesine gönderdiği uzun bir makalede, “yeni ve zararsız” olarak nitelediği İspanyol nezlesinin, “üç gün humması” (bazı yerlerdeki adıyla köpek humması, asker humması) olduğunu kabul ederek Dr. Neşet Ömer ile aynı görüşte olduğunu açıklamıştı.¹²⁵ Hamidiye Etfal Hastanesi’nden Dr. A. Vahid, *Vakit* gazetesinde yayınlanan (26 Kânunievvel/Aralık 1919), “İspanyol Nezlesi Yeniden Başladı” başlıklı yazısında, İstanbul’da ilk görüldüğünde bu hastalığın üç gün humması zannedildiğini fakat influenza ile üç gün hummasının farklı hastalıklar olduğunu belirtmiştir. Bakteriyolog Dr. Osman Şerfeddin (1887-1945), otuza yakın influenza kurbanı üzerinde yaptığı otopside, hastalığın solunum yollarında ve akciğerlerde yaptığı tahribatın anatomik değişimlerini göstermiş, bu değişimler yakın zamanda epidemiyologlar tarafından yorumlanmıştır.¹²⁶

125 Ömer Fuad: “İspanyol Nezlesi”, *Vakit*, 15 Temmuz 1918.

126 Hakan Erdem, Bülent A. Beşirbellioğlu, Büge Öz ve ark. : “İspanyol Gribi ile İlgili Bakteriyolog Osman Şerafeddin’in 1923 Yılında Yayınlanan Makalesi”, *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*, vol.1 (2012), 1-9.

Osmanlı hekimleri Fransızca tıp literatürünü izlerdi. Fransız tıp otoriteleri 1889-1892 pandemisinde influenzayı dang humması olarak nitelendirmişlerdir. 1918 pandemisi başladığında da semptomlarının benzerliğinden influenza üç gün humması zannedilmişse de kısa süre sonra hastalığın influenza olduğu anlaşılmıştır. Nitekim pandeminin başladığı sene, Tıp Fakültesi Farmakodinami ve Tedavi Kliniğinden Müderris Dr. Akil Muhtar (Özden) İspanyol nezlesi hakkında iki makale yayınlamıştı.¹²⁷ Kırım Savaşı'nda gelen müttefiklerimiz Fransız ve İngiliz ordu hekimlerinden İstanbul'da kalanların kurmuş olduğu Cemiyet-i Tıbbiye-i Şahane'de influenza ile ilgili bilimsel konferanslar verilmiştir. 12 Şubat 1919 günlü oturumunda Dr. Mazhar Osman, "*İnfluenzada sinir komplikasyonu*", Dr. Kenan Tefvik "*Grip ve Hamilelik*" konularında birer sunum yapmışlardı.¹²⁸ Kenan Tefvik'in sunumundan sonra Dr. Noulis kendisine sıtmalı hamile kadınlarda kinin uygulamasıyla ilgili fikrini sormuş, Kenan Tefvik de kinini güvenle uyguladığını söylemişti.¹²⁹ Dr. Trantas, Cemiyet-i Tıbbiye-i Şahane'nin 11 Ocak 1920 günlü oturumunda, "*İnfluenzada ciddi göz hasarı*" konulu bir sunum yapmıştı.¹³⁰

Osmanlı Devleti'nde Grip Salgınlarının Yönetimi

Payitaht İstanbul'da ve Osmanlı coğrafyasında hüküm süren ve haklarında 19. yüzyıldan itibaren bilgi bulabildiğimiz epidemik ve pandemik grip salgınlarının yönetim mekanizmasını anlamak için, aynı zaman dilimindeki sağlık teşkilatına bakmak gerekmektedir.

Kimi kaynakların 1782'de Osmanlı coğrafyasında, 1833, 1843, 1847-1848 ve 1868 yıllarında İstanbul'da çıktığını bildirdiği İspanyol

127 Akil Muhtar: "İstanbul'daki İspanyol nezlesi hakkında", *Darülfünun Tıp Fakültesi Mecmuası*, Cilt.3, sayı. 7 (1918), 558-559. ; "İspanyol nezlesine dair bazı mülahazat", *Darülfünun Tıp Fakültesi Mecmuası*, Cilt.3, sayı. 7 (1918), 567-568.

128 Mazhar Osman, "Complication nerveuse de la grippe espagnole", *Gazette Médicale d'Orient*, 63me Année, No. 7-8 (Mai 1918 a Février, 1919), 217.

129 Kenan Tefvik: "La grippe espagnole et la gestation", *Gazette Médicale d'Orient*, 63me Année, No. 7-8 (Mai 1918 a Février, 1919), 217-220.

130 "Séance du 11 Janvier 1920. Présentations. M. Trantas Lésions oculaires graves dans la grippe", *Gazette Médicale d'Orient*, 65 Année, No. 1 (1920), 8.

gribi salgınlarına ait Devlet Arşivleri Başkanlığı Osmanlı Arşivi'nde belge bulunamamıştır. Bu salgınlar aydınlatılmayı beklemektedir. Bu yıllarda halk arasında görülen salgın ve bulaşıcı hastalıklarla ilgilenmek 1838'de resmîyet kazanmış olan uluslararası nitelikteki Sıhhiye Meclisi/ Karantina İdaresi/Umur-ı Sıhhiye Nezareti'nin göreviydi.¹³¹ Devlet Arşivleri Başkanlığı Osmanlı Arşivi'nde yaptığımız araştırmada daha çok veba, kolera, tifüs ve benzeri hastalıklarda uygulanacak karantina sürelerini ve dezenfeksiyon yöntemlerini belirleyen Karantina İdaresi'nin, 1868 influenza epidemisini inceletmesi dışında grip epidemisi ve pandemilerinin yönetiminde etkin bir rol üstlendiğine dair bir belgeye ulaşamadık.

1851-1922 yılları arasında düzenlenmiş olan uluslararası sağlık/ karantina konferanslarında, 1851'den itibaren sık sık görülen kolera epidemileri ve pandemilerinde uygulanacak karantina süreleri, dezenfeksiyon yöntemleri görüşülür ve bunlarla ilgili kararlar alınır. Osmanlı Devleti'nin de delege gönderdiği bu konferanslarda alınan kararlar, bütün ülkelerin karantina idareleri tarafından uygulanırdı.¹³² Merkezi İstanbul'da bulunan, uluslararası nitelikteki Sıhhiye Meclisi/ Karantina İdaresi de salgınlarda bu kararlara göre önlemler alırdı. Uluslararası Sağlık Konferanslarında grip epidemileri ile pandemilerinin ele alınmamış olması, o yıllarda hastalığın etkeninin bilinmemesine ve mücadelesi hakkında somut yöntemler bulunmamasına bağlanabilir. İstanbul'daki Karantina İdaresi de bu nedenle influenza/grip epidemisi ve pandemilerinde etkin rol üstlenmemiş olabilir.

131 1838'de resmîyet kazanmış olan uluslararası nitelikteki bu kurum zaman içinde şu isimleri almıştır: Meclis-i Tahaffuz, Meclis-i Tahaffuz-ı Ülä, Meclis-i Sıhhiye, Meclis-i Kebir-i Umur-ı Sıhhiye (Conseil Supérieur de Santé), Meclis-i Umur-ı Sıhhiye, Umur-ı Sıhhiye Nezareti (Administration Sanitaire de l'Empire Ottoman), Sıhhiye Nezareti, Karantina Nezareti, Karantina Meclisi, Daire-i Umur-ı Sıhhiye. Lozan Anlaşması ile lağvedilmiş (1924) yerine, Hudut ve Sevahil Sıhhiye Müdiriyet-i Umumiyesi (günümüzde, Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü) kurulmuştur. Bk. Nuran Yıldırım: *İstanbul'un Sağlık Tarihi*. İstanbul Üniversitesi İstanbul 2010 Avrupa Kültür Başkenti Projesi No. 55-10. İstanbul: Ajansfa, 2010, 21-32.

132 Yüksel Güngör ve Nermin Ersoy: "19. Yüzyıl Uluslararası Karantina Konferansları", IX. *Türk Tıp Tarihi Kongresi Bildirileri*. Ed. E. Kahya, S. Şar, A. Ataç, M. Mazıcıoğlu. Nobel Basımevi 2006, 342-349.

Osmanlı Devleti'nde halk sağlığına ilişkin bütün sivil sağlık işleri, salgınlarda gerekli tedbirlerin uygulanmasını sağlamak ve sağlık meslekleriyle ilgili şikayetlerin halli 1840 yılında faaliyete geçen Meclis-i Tıbbiye / Meclis-i Umur-ı Tıbbiye'nin görevidir. Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'ye (günümüzde İstanbul Tıp Fakültesi) bağlı olan bu meclisin üyeleri Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane hocaları arasından seçilirdi. 1869 yılında lağvedilen bu meclisin yerine, “*Nezaret-i Umur-ı Tıbbiye-i Mülkiye ve Sıhhiye-i Umumiye*” (Sivil Halk Sağlığı ve Sivil Tıp Nezareti) kuruldu. Bu nezaret de Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'ye bağlıydı ancak sivil sağlık işlerinin icrasında eskisi gibi özgür değildi, Dahiliye Nezareti'ni bilgilendirme mecburiyeti vardı. Nitekim 1892 salgınında Dahiliye Nezareti, Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Nezareti'nden tedbirlerin alınmasını istemiştir. Sağlık Bakanlığı gibi çalışan Nezaret-i Umur-ı Tıbbiye-i Mülkiye ve Sıhhiye-i Umumiye sırasıyla; Sıhhiye Müdiriyet-i Umumiyesi (1913), Sıhhiye Nezareti (1916) ve Umur-ı Sıhhiye ve Muavenet-i İçtimaiye Vekâleti'ne yani bugünkü Sağlık Bakanlığı'na dönüşmüştür (20 Mayıs 1920). Askeri birliklerde çıkan epidemiler ise ordu sıhhiye reisleri tarafından Harbiye Nezareti'ne ve oradan da Sadarete intikal etmiştir. Osmanlı döneminde son sözü, uzman görüşlerini dikkate alan padişahlar söylemiştir. Cumhuriyet dönemindeki epidemileri Sağlık Bakanlığı yönetmiştir.

1893 yılında çıkan kolera salgını sırasında kurulan İstanbul Belediyesi sağlık teşkilatı, şehirde çıkan bütün salgın hastalıklarda aldığı tedbirler ve yürüttüğü dezenfeksiyon faaliyetleri ile salgınların söndürülmesine önemli katkılarda bulunmuştur.¹³³ Grip epidemisi ve pandemilerinde de etkin çalışmalar yürütmüştür.

133 Nuran Yıldırım: “Sağlık Teşkilatı”, *İstanbul'un Sağlık Tarihi*. İstanbul Üniversitesi İstanbul 2010 Avrupa Kültür Başkenti Projesi No. 55-10. İstanbul, 2010, 19-49

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada görülen grip salgınlarının yayılmasında ulaşım araçları önemli rol oynamıştır. Önceleri karayollarında arabalarla sonra demiryollarında trenlerle dolaşan grip, buharlı gemilerin ardından uçaklarla seyahat ederek kısa sürede bütün kıtalara yayılmıştır. Üç kıtaya yayılmış olan Osmanlı Coğrafyası bu salgınların hemen hemen hepsinden etkilenmiştir. Hakkında yeterli bilgi sahibi olmadığımız 1843 grip salgınının İstanbul'da çıkması tesadüf değildir. İstanbul kadim zamanlardan beri, doğu-batı ticaret yollarının kesiştiği önemli bir şehir ve Osmanlı Devleti karayollarının merkeziydi. Rumeli ve Anadolu istikametlerine giden iki ana yol İstanbul'dan başlardı. Rumeli tarafına giden yol; Rusya, Viyana ve Roma'ya giden üç ana yola ayrılırdı. Anadolu karayolları ise Üsküdar'dan başlayan üç ana yol ile Anadolu'yu geçip; Halep, Şam, Bağdat, Basra ve Tebriz'e ulaşırdı. Rumeli ve Anadolu istikametlerine giden ana yolların tamamı yan yollarla birbirine bağlıydı. 19. Yüzyıl başında demiryolları ve buharlı gemiler devreye girdi. Demiryolları 1845'ten itibaren Avrupa'ya, ardından hızla bütün kıtalara yayıldı. Osmanlı Devleti'nin ilk demiryolu olan Anadolu Demiryolu ile payitaht İstanbul 1871'de; İzmit-Bilecik-Eskişehir-Ankara-Afyon-Konya'ya bağlanmış, 1888'de işletmeye açılan Rumeli Demiryolu ile Berlin, Paris ve diğer Avrupa başkentleri ile bağlantısı kurulmuştu. Anadolu-Bağdat demiryolu; Konya-Adana-Halep-Bağdat ve Basra'ya ulaşımı sağlamıştır (1904).¹³⁴ Karayolları ve demiryolları güzergâhlarında bulunan şehirlerin hepsi insan trafiğinin yoğun olduğu ticaret merkezi konumundaydı. Askeri harekâtlar da bu yollar üzerinden yürütülürdü. Grip salgınları Osmanlı coğrafyasına, kara ve demiryollarıyla yayılmıştır.

İnfluenza salgınlarının kontrol altına alınmasının başında, yukarıda belirtildiği gibi Osmanlı Devleti'nde merkezi bir sağlık teşkilatının bulunmaması gelir. Sağlık işleriyle ilgili kurumlar arasındaki

134 İlker Öztürk: *Osmanlı İmparatorluğu'ndan Günümüze Demiryollarının Gelişimi*. İstanbul 2009. İ. Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 7-10, 51-81.

yazışmaların tarihlerinden, bürokrasi yüzünden tedbirlerin zamanında alınamadığı anlaşılmaktadır. Bunun yanında vilayetlerdeki hekim yokluğu dikkati çekmektedir. İstanbul'dan gönderilen hekimler, dönemin ulaşım koşulları nedeniyle günlerce süren yolculuklardan sonra gidebildikleri yerlerdeki epidemilere zamanında müdahale edememiştir. Bu durum 1918 İspanyol gribi pandemisinde de devam etmiş, hatta savaş koşullarında daha sıkıntılı durumlar yaşanmıştır. Osmanlı coğrafyasında influenza ile birlikte o zamanların; kızıl, kızamık, kuşpalazı, tifo, kolera gibi ölümcül hastalıklarının da yaygın olması influenza mücadelesini olumsuz yönde etkilemiştir.

Cumhuriyet dönemindeki influenza/grip salgınları Sağlık Bakanlığı tarafından yönetilmiş, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Virüs Servisi, dünyadaki epidemileri ve pandemileri sistemli bir şekilde izlemiş ve virüsleri izole ederek tanımlamıştır. Grip virüsleri üzerindeki çalışmaları Londra'daki Dünya Grip Merkezi ve DSÖ Cenevre Epidemiyoloji Servisi tarafından takdir edilmiş ve DSÖ tarafından Dünya Grip Merkezi'ne bağlı uluslararası bölgesel influenza merkezi kabul edilmiştir (1951).

1918 İspanyol gribi pandemisi, grip hastalığı tarihinde bir dönüm noktasıdır. Bu pandemi gribin ne kadar tehlikeli ve ölümcül bir hastalık olduğunun, insanları yok etmekle kalmayıp ülkelerin ekonomilerini çökerttiğinin anlaşılmasına yol açmıştır. Pandemiden sonra grip tedavisi hakkında yapılan çalışmalar, etkeni bilinmediğinden sonuçsuz kalmıştır.

Pandemi dönemlerinde hastanelerin yetersiz kaldığı, barakalarda, çadırlarda geçici hastaneler açıldığı görülmüştür. Grip tedavisinde önerilen geleneksel droglar ve kimyasal maddelerin işe yaradığı söylenemez. 1889-1892 Pandemisinde kullanıma giren kinin, Osmanlı hekimleri tarafından da influenza hastalarında kullanılmıştır.

Tarihi grip epidemilerinin bazılarında, epidemi odağı kabul edilen ülkenin adına izafeten damgalama yapıldığı dikkati çekmektedir. Kimi araştırmacılara göre, 1780'de ortaya çıkan influenza pandemisi

Çin’de başlamış, Rusya üzerinden batıya doğru yayılmıştır. Avrupalılar Rusya’dan geldiği için influenzaya, “*Rus İstirabı*” demiş, Ruslar ise, “*Çin nezlesi*” olarak adlandırmıştır. 19. Yüzyılın en büyük influenza pandemisinin 1889’da Çin’de başlayıp Rusya üzerinden Avrupa’ya yayıldığı kabul edilir. Avrupalılar “*Rus Gribi*”, Afrikalılar ise Amerikan misyonerleri vasıtasıyla ülkelerine taşındığı için, “*Beyaz adamın hastalığı*” (white man’s disease) adını vermişlerdir. DSÖ ve tıp dünyası bir virüsün ülke veya bölgeyle anılmasına şiddetle karşı olduklarını ilân etmiş olmalarına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri Başkanı Donald Trump’ın Covid-19 pandemisi başladığında, etkenine, “Çin virüsü” demesi üzerine, devlet kontrolündeki Çin Haber Ajansı’nda yapılan bir yorumda virüsün ülke adıyla anılmasının “ırkçılık ve yabancı düşmanlığı içerdiği” görüşü dile getirilmiştir.¹³⁵

Dünya geneline bakıldığında ülke yönetimlerinin hafif seyreden grip salgınlarına kayıtsız kaldıkları ancak, şiddetlenip ölümler başladığında tedbirler aldıkları görülmektedir. Grip nedeni ve mahiyeti bilinmeyen bir hastalık olduğu için yayılımını engellemek amacıyla; okullar, sinemalar, tiyatrolar gibi insanların toplu olarak bulunduğu mekânlar kapatılır, maske kullanılır ve temizliğe önem verilir. Yayılımı önlemede en etkili yöntemin izolasyon/kapanma olduğu anlaşılmıştı. Ancak izolasyon; sosyal yaşamı, ekonomiyi, çalışma hayatını, eğitimi ve tarımı olumsuz yönde etkilediği için ekonomik kaygılarla korunma tedbirlerini göz ardı eden yöneticiler vardı. 1918 İspanyol gribi pandemisinde Amerika Birleşik Devletleri-Atlantada, katılım azalır endişesiyle bütün tedbirler kaldırılarak düzenlenen fuardan kazanılan para binlerce insanın ölümüne neden olmuştu.

Son yüz senede yaşanan üç pandeminin epidemiyolojik açıdan farklı olduğu tespit edilmiştir. 1918 pandemisi genellikle genç erişkinleri, 1957 pandemisi çocuk yaş grubunu, 1968 pandemisi ise bütün yaş gruplarını etkilemiştir.

135 <https://tr.euronews.com/2020/03/17/abd-baskan-donald-trump-n-covid-19-icin-cin-virusu-demesi-pekini-yonetimini-k-zd-rd>. Erişim. 16 Haziran 2020.

Amerika Birleşik Devletleri 1957 Asya pandemisini aşı kullanımı sayesinde 70.000 kayıpla atlattır. 1968 Hong Kong gribinin aşısı bulunup uygulanmış olmasına rağmen, dünya genelinde mortalite bir milyonu bulmuştu. Onu izleyen 2009 domuz gribi pandemisinde aşırı ilaveten antivirallerin kullanılmasıyla domuz gribine yakalananların iyileşmeleri sağlanmış ve mortalite 300 binde kalmıştı.

Grip epidemilerinde ve pandemilerinde hastalığın yayılımını önlemek amacıyla, başta okullar olmak üzere işyerleri, eğlence yerleri ve halkın toplu olarak bulunabildiği bütün mekânlar kapatılmış, toplu taşıma araçlarının kapasitesi kısıtlanmıştır. Solunum yoluyla yayıldığı anlaşıldıktan sonra maske kullanımı, kişisel hijyen, temiz hava önem kazanmıştır. Yaşamakta olduğumuz Covid-19 pandemisinde bütün dünyada virüsün yayılımını önlemek amacıyla uygulanmakta olan farmasötik olmayan önlemlerden; karantina, izolasyon, sosyal mesafe, maske, kişisel hijyen tarihi mal olmuş grip pandemilerinden mirastır ve henüz bunlardan etkili bir tedbir bulunamamıştır. Ancak, zaman içinde gerçekleşen tıbbi ve teknolojik ilerlemelerle elde edilen; görüntüleme teknikleri, yoğun bakım desteği, mekanik ventilasyon, olanaklarına sahibiz. 1960 Yılından beri tedavi ve profilakside kullanılan antiviraller (nöraminidaz inhibitörleri) viral yükü azaltmakta, ağır influenza pnömonisi olan hastalarda bakteriyel enfeksiyon gelişirse antibiyotikler devreye girmektedir. Bu kazanımlar, Covid-19'un yol açtığı komplikasyonların bertaraf edilmesinde rol oynamakta, mortaliteyi önemli ölçüde düşürmektedir. Hastalığın tanısı için test yöntemleri kullanılmaktadır. Biyoteknolojideki gelişmeler sayesinde, ilk Covid-19 vakası açıklandıktan hemen sonra pandeminin etkeni koronavirüsün genetik dizisi 12 Ocak 2020'de yayınlanmış, neredeyse pandemiyle eş zamanlı olarak başlayan Covid-19 aşı çalışmaları hızla ilerlemiş ve acil kullanım izni alan: BionTech, Moderna, Astrazeneca, Sputnik-V, SinoVac (CoronaVac), Sinopharm aşıları uygulamaya girmiştir. Türkiye'de yürütülmekte olan Covid-19 aşı çalışmaları,

TÜBİTAK ile Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından desteklenmektedir.

Pandemik gribin geleceği kesin olarak tahmin edilemediğinden, tarihteki pandemilere ait, halk sağlığı ve tıbbi deneyimlerin gözden geçirilmesi olası pandemilerin planlanması bakımından önemlidir. Tarihin penceresinden bakıldığında son yüz senede hüküm süren grip pandemilerinin düzensiz aralıklarla ortaya çıktığı görülmektedir. Yeni koronavirüsünün neden olduğu pandemiden sonra benzeri bir küresel salgının çıkma olasılığı unutulmamalıdır. Covid-19 deneyimi bütün ülkelere, bir sonraki pandemi için koruyucu hekimliğin önemini ve bu konuda daha etkin hazırlıklar yapılması gerektiğini, aşılara erişim zorluğu ise ülkelere kendi aşılarını üretmenin ne kadar önemli olduğunu hatırlatmıştır.

TEŞEKKÜR: Son okumayı yapan Prof. Dr. Semra Özçelik'e teşekkür ederim.

COVID-19 PANDEMİSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PANDEMİNİN HALK SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Prof. Dr. Bedia ÖZYILDIRIM, Dr. Büşra SANDIKLI,
Dr. Ayşe Nur BALCI YAPALAK, İdr. Uzm. Ceyda ACAR,
Dr. Sezanur Nazlı TÜRKOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

1. Epidemiyoloji

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ofisi, Hubei eyaletinin Wuhan kentinde nedeni belli olmayan pnömoni vakaları bulunduğu ile ilgili bilgilendirilmiştir. 01 Ocak 2020'de DSÖ yetkililerinin durum ile ilgili daha ayrıntılı bilgi istemesinden sonra, Çin ulusal kaynakları tüm hastaların izole olduğunu ve tedavi gördüğünü, hastaların klinik bulgularının ateş, nefes darlığı olduğunu, bazı hastalarda bilateral invaze akciğer lezyonlarının görüntülendiğini bildirmiştir (1).

7 Ocak'ta Çin, hastalardan yeni bir tür koronavirüs izole ettiğini açıklamış ve 12 Ocak'ta virüsün genetik dizilimini paylaşmıştır. Yine 12 Ocak'ta DSÖ'ye 41 hastalarının olduğunu, bunlardan 6'sının tedavi ile taburcu edildiğini, kronik hastalıkları bulunan 1 kişinin öldüğünü, bu 41 kişinin semptom başlangıçlarının 8 Aralık 2019 ile 2 Ocak 2020 arasında değiştiğini, 3 Ocak 2020'den sonra ise yeni vaka saptamadıklarını, hastaların çoğunun Wuhan'daki deniz ürünleri pazarını sık ziyaret eden kişiler olduğunu ve insandan insana kolay bir geçiş saptamadıklarını bildirmişlerdir (2).

13 Ocak'ta Tayland, 15 Ocak'ta Japonya, 20 Ocak'ta da Kore Cumhuriyeti, Çin dışından ilk vakalarını ve bu kişilerin Çin geçmişinin olduğunu bildirmiştir. 21 Ocak'ta DSÖ virüsün insandan insana bulaşabildiğini açıklamış ve hastalıkla ilgili ilk durum raporunu

yayınlamıştır (3, 4). 21 Ocak'ta Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Kuzey Amerika'nın, 24 Ocak'ta Fransa Avrupa'nın, 29 Ocak'ta

Birleşik Arap Emirlikleri Orta Doğu'nun ilk vakalarını bildirmiştir (5-7). Çin dışında toplam 18 ülkeden 83 vakanın bulunduğu 30 Ocak 2020 günü ise bu salgın DSÖ tarafından bir halk sağlığı acili olarak ilan edilmiş, Çin'in yurtdışına çıkış yapacak yolcularını havaalanı ve limanlarda taraması önerilmiştir (8). Çin dışında ilk hastalık kaynaklı ölüm 2 Şubat'ta Filipinler'de gerçekleşmiştir (9). 11 Şubat'ta virüs SARS-CoV-2, neden olduğu hastalık da COVID-19 olarak adlandırılmıştır (10). Afrika kıtasında 14 Şubat'ta Mısır'da, Güney Amerika'da ise 26 Şubat'ta Brezilya'da ilk vakaların görülmesiyle Antarktika dışında tüm kıtalarda virüs varlığı belgelenmiştir (11, 12).

Toplam 114 ülkede 118 bini aşmış vaka sayısının ve 4291 ölümün bulunduğu 11 Mart 2020 günü pandemi ilan eden DSÖ, pandemi kelimesinin dikkatsizce kullanımının gereksiz korkuya ve pes etmeye yol açabileceğini vurgulamıştır. Pandemi ilanına kadar, ülkelerin virüse karşı kişisel ve ülke çapında hazırlıklı olmalarını sağlayacak kanıtlanmış halk sağlığı önlemlerini almaları ile ilgili uyarılarının hala geçerli olduğunu belirtmiştir (13).

Türkiye'de ilk COVID-19 tanısı, semptomları 3 Mart'ta başlayıp 9 Mart'ta hastaneye yatışı yapılan 44 yaşındaki erkek hastaya, 10 Mart'ta konulmuştur. İlk ölüm ise toplam 98 vakanın bulunduğu 17 Mart günü gerçekleşmiştir (14). 1 Nisan'da Türkiye'deki tüm illerde COVID-19 pozitif vaka görüldüğü, 39 ilde can kaybının görüldüğü ve vakaların %60'ının İstanbul'da olduğu açıklanmıştır (15). 30 Nisan itibarıyla dünyada toplam 3.090.445 vaka, 217.769 ölüm, Türkiye'de ise 117,589 vaka, 3081 ölüm bildirilmiştir (16).

Mart 2020 sonundan itibaren önlem olarak; okullarda online eğitime geçilmiş, vaka görülen ülkelerden dönen kişiler 14 gün karantinaya alınmış, cuma namazları dahil cemaatle namazlara ara verilmiş, herhangi bir sebeple evde izole olan kişiler aile hekimleri tarafından telefonla takip edilmiş, 65 yaş üzeri ve 20 yaş altı kişilere sokağa çıkma

yaşatı getirilmiş, her tür toplantı iptal edilmiş, toplu taşıma araçlarının %50 kapasite ile kullanılması şeklinde talimat verilmiş, zaruri olmayan iş yerleri kapatılmış, faaliyetteki iş yerlerinde mümkün olduğunca uzaktan çalışma veya vardiyaya geçilmiş, halka evde kal çağrıları yapılmış, acil olmayan sağlık müdahaleleri ertelenmiş, tüm yurtdışı uçuşları durdurulmuş, 31 ile araç-giriş çıkışları yasaklanmış, yine aynı 31 ilde hafta sonları sokağa çıkma yaşatı getirilmiş, kamu alanlarında maske takmak zorunlu hale getirilmiştir (14).

Tüm bu farmakolojik olmayan halk sağlığı müdahalelerinin amacı salgının yayılımını azaltıp, R0 değerini düşürmektir. R0 değeri, hasta olan bir kişinin hastalığı bulaştırdığı ortalama kişi sayısını göstermektedir ve 1'in altına düşmesi salgının durdurulabileceği anlamına gelmektedir. Bu müdahalelerden bazıları ile Türkiye için 3 olarak tahmin edilen R0 değerinin 1,38'e düşürülebileceği bulunmuştur. Bu şekilde salgının kontrollü ve sağlık hizmet kapasitesini aşmadan atlatılması ve ihtiyaç duyan her vatandaşın sağlık hizmetlerinden faydalanabilmesi hedeflenmektedir (17, 18).

SARS-CoV-2'nin başlangıcının hayvan kaynaklı olduğu sanılmaktadır ancak salgın ilerledikçe insandan insana bulaş asıl yayılma yolu olmuştur. İnsandan kedi ve köpeklere bulaşan vakalar da bildirilmiştir. Bu nedenle ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), pozitif kişilerin evcil hayvanlarında da izole olmalarını önermektedir. (19).

SARS-CoV- 2'nin diğer koronavirüsler gibi damlacık yoluyla yayıldığı düşünölmektedir. Hava yoluyla bulaştığı şimdiye kadar gösterilmemiştir. Pozitif hastanın kanında ve dışkısında virüs tespit edilmiş, ancak bu şekilde bulaşa neden olduğunu gösteren bulguya rastlanmamıştır (19).

COVID-19 pozitif olan bir kişinin virüsü bulaştırma aralığı da net değildir. Bulaşıcılığın semptomların başlangıcından 2,5 gün önce başladığı ve semptomlardan 7 gün sonra azalıdığı tahmin edilmekle birlikte hastalığın şiddeti ile bulaştırıcılık süresi değişebildiği bildirilmiştir. Ayrıca asemptomatik kişilerin de virüsü bulaştırabildiği örnekler mevcuttur. İnkübasyon süresi ise temastan itibaren 14 gün

olarak tahmin edilmekle birlikte çoğu vakada 4-5 günde semptom görülmüştür. Bir kez enfekte olan kişinin bir daha enfekte olma ihtimali de COVID-19 ile ilgili henüz netleşmeyen konulardan biridir (19).

Virüsün bulaşma riski maruziyetin türü, süresi ve kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımına bağlıdır. Bildirilen bulaşlar genelde KKE kullanılmadan uzun süre aynı ortamda bulunma ile (ev, iş, toplantı vb.) gerçekleşmiştir. Kontamine yüzeylerden SARS-CoV- 2 bulaşma olasılığı da mevcuttur, ancak yüzeylerde ne kadar canlı kaldığı bilinmemektedir. Koronavirüs ailesindeki diğer virüslerin dezenfeksiyonsuz 6-9 gün arası yüzeylerde canlı kalabildiği gösterilmiştir (19).

Çin'de hastalığın %81'inin hafif, %5'inin kritik seyrettiği görülmüştür. Hafif seyreden vakalarda ölüm görülmemiş olmakla birlikte, vaka ölümlülük oranının yaş arttıkça ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, obezite, immün yetmezliğe neden olan hastalıklar gibi komorbiditelerin eşlik ettiği durumlarda arttığı birçok çalışmada görülmüştür. Çin'de vaka ölümlülük oranının %2,3 olduğu, 70-79 yaş arasında oranın %8'e, 80 yaş üzerinde ise %14,8'e çıktığı görülmüştür. Çocuklarda ise enfeksiyon genelde asemptomatik, semptomatik olanlarda da hafif seyretmektedir (19).

2. Toplumsal Değişimlerde Salgınların Etkileri

Modern toplumsal tarihte yer alan birçok salgının dünyada siyasi, ekonomik ve bilimsel açılardan önemli değişiklikler ve kırılmalar oluşturduğu bilinmektedir. Özellikle hijyen ve sağlık bilimi açısından insanlığı yeni bilgiler arayışına iten salgınlar, elbette toplumlarda sosyolojik olarak da etkiler bırakmaktadır. Günümüzde yaşadığımız COVID-19 salgını içinden insanlığın geçmişte yaşadığı pandemi deneyimlerine kısa bir seyir gerçekleştirmek, içinde bulunduğumuz toplumsal durum ve devinim hakkında bir bakış geliştirmeye imkân sağlayabilir.

Salgın hastalıkların etkisi ile ilgili tarihsel olarak dört yaklaşımdan bahsetmek mümkündür.

Salgınların medeniyetlerin dağılması ve imparatorlukların çökmesine neden olduğu, sınıf çatışmaları ve güç dengeleri değişimi, tıbbi teori ve pratiklerin gelişimi, ülkeler arası siyasal güç değişimlerini tetiklediği görüşleri genel yaklaşımlardandır (20). Devlet ve milletlerin zayıflamalarına neden olan salgınlar, sömürge faaliyetlerine karşı onları dirençsiz de bırakabilmektedir. Böylece salgınlar siyasal değişikliklerde çok fazla etkilidir.

Gerçekten de Amerika'nın keşfi sonrası Avrupa'dan gelen grip, dizanteri, kızamık vb. salgınlar; yeni dünyanın şekillenmesinde etkili olan birer faktör olmuştur (20). 19.Yüzyılda Orta Çağ'daki veba ve kolera pandemileri de, modern tarihin en önemli ve sarsıcı salgınlarındanır. Bu durum yabancı düşmanlığını tetiklemiş ve Yahudilerin yakılması gibi sınıf ve ırk çatışmalarına neden olmuştur (20).

Thomas Kuhn "Bilimsel Devrimlerin Yapısı" ndan bahsederken oluşan büyük olayların etkisiyle kırılmaya uğrayan paradigmaların değişerek yeni bir paradigma ile temellendirilen bilimin değişikliğe uğradığından bahseder (21). Kuhn'un teorisine göre bakacak olursak günümüzdeki salgını, büyük bilimsel gelişme ve değişmelerin yaşanabileceği bir eşik olarak da görmek mümkündür.

Devletlerarası gerginlikler ve politik önlemlerin salgını durdurmada yetersiz kalması gibi faktörler toplumların devlete olan güvenini azaltabilir. Bu durumda Foucault'un belirttiği biyoiktidar sarsılmış gibi görünmektedir. "Biyoiktidar", toplumların yönlendirilmesinde tıbbi bilginin kullanılması olarak özetlenebilir (22-23). Kişilere ait sağlık bilgisinin temini ve bilimsel bilgilerin gücü ile toplumsal düzenin sağlıklı bir şekilde devamı için politikalar üretilir. Bu politikalar her bir bireyin sağlığı için önemli olduğundan toplumsal bir rıza ile devlet tahakkümüne rıza gösterilir. Yine de "Biyoiktidar" kendini güçlendirebilir. COVID-19 pandemisi sırasında toplumun büyük kısmına yapılan test ve takipler neticesinde topluma ait sağlık verileri fazlaca sağlanmaktadır. Bu veriler bilim dünyası tarafından tedavi bilgisine dönüştüğünde, bir

başka deyişle salgın hastalığa “çare” getirildiğinde toplumların bilimin yönlendirmelerine uyum sağlaması kaçınılmazdır.

Modern devletlerdeki risk durumu belirsizlikle iç içe durumdadır. Bu belirsizlik toplumları histerik hale getirmektedir. Bugün yaşanan COVID-19 salgınında Beck’in “Risk Toplumu” kavramıyla da uyumlu olarak toplumlar arası ilişkilerin gerginlikleri göze çarpmakta, diğer toplumlara yönelik bir korku ve yargılama gelişebilmekte, yeni bilimsel yaklaşımlar için çalışmalar sürdürülmektedir. Bu pandemi nedeniyle oluşan sosyopolitik, sosyoekonomik, sosyopsikolojik değişiklikler; sosyokültürel olarak da toplumlara etki edebilecektir. Genel olarak dünya toplumlarına baktığımızda ise ekonomik düşüş ve belirsizlik gibi faktörler toplumları korku ve endişeye sürükleyebilir (24).

COVID-19 pandemisi kültürel antropolojik olarak da toplumsal etkiler gösterebilir. Örneğin Türkiye özelinde örneklendirdiğimizde; sosyal mesafe kuralı uygulanagelen bir kural halini alarak Türk toplumundaki sıcakkanlı tavırlarla sevgi gösterme kültürünü değiştirebilir. Ayrıca Türk toplumunun hijyen hassasiyetini de pekiştirebilir. Bunun yanında farklı kültürlerle hoşgörü ile yaklaşma anlayışı zarar görebilir.

Dünya, uzay çağına doğru ilerlerken modern toplumların çıkmazlarını ve avantajlarını sosyolojik teoriler üzerinden yaşamaktadır. İnsanlığın COVID-19 pandemisi ile ilgili öğrenecekleri ile birçok toplumsal değişiklik de olacağı muhakkaktır. Genel olarak bilimsel devrimler, güvensizlik ve belirsizlik ortamının neden olabileceği gerginlikler, yeni kültürel davranışların ortaya çıkması gibi pek çok değişime gebe olduğu ve sağlık biliminin ve sisteminin de bu değişimlerden etkileneceği beklenmektedir.

3. Pandeminin Sağlık Hizmet Sunumuna Etkileri

Yeni Koronavirüs Hastalığı’nın (COVID-19) kıtalar arası yayılması neticesinde, DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmiştir. Tüm dünya ülkelerinde COVID-19 hastalığı, ciddi halk sağlığı tehdidi oluşturması nedeniyle birincil önceliği olan sağlık sorunu

olarak yerini almıştır. Bu durum ülkelerin sağlık hizmet kapasitelerini yoğun bir biçimde pandemi ile mücadeleye odaklamalarına sebep olmuştur.

Salgın ile mücadele sürecinde uygulamaya alınan bir dizi önlemler, olağan koşullarda sunulan sağlık hizmetlerinin işleyişinde birtakım riskleri de beraberinde getirmiştir. Yaşamın birçok alanına da etki eden sağlıkta önceliklerin değişmesi ve toplumsal düzeyde alınan önlemler, salgın öncesi düzenin farklılaşmasına yol açmıştır. Halkın sağlığını koruma çerçevesinde alınan sosyal izolasyon önlemleri, sokağa çıkma kısıtlaması gibi uygulamaların yanı sıra toplumda korku ve endişe halinin oluşması, sağlık kurumlarına salgın hastalık dışı başvurularda azalmaya yol açmıştır.

COVID-19 pandemisinde temel sağlık hizmetlerinin aksamadan sürdürülmesi kritik önem taşımaktadır. Bir yandan salgın hastalık ile mücadele ederken diğer yandan önleyici ve tedavi edici sağlık hizmetlerinin topluma ulaştırılması elzemdir. Bu süreçte ülkelerin, hizmet sunumunun devamlılığını sağlama noktasında öncelik verilecek temel hizmetleri belirlemesi gereklidir. DSÖ tarafından yüksek öncelikli olarak önerilen alanlar (25):

- Bulaşıcı hastalıklar ile mücadele kapsamında sunulan aşılama hizmetleri,
- Doğum öncesi ve doğum sonrası bakımı içeren üreme sağlığı hizmetleri,
- Erken çocukluk ve ileri yaş dönemini içeren savunmasız nüfusun bakımı,
- Kronik hastalığı olan bireylerin takibi ve ilaç-malzeme temini,
- Acil sağlık durumlarının ve zamana duyarlı müdahale gerektiren süreçlerin yönetimi,
- Yatarak tedavi gerektiren kritik hastaların sürekliliği,
- Temel tanısal görüntüleme, laboratuvar hizmetleri ve kan bankası hizmetleri gibi yardımcı hizmetlerin sağlanmasıdır.

Aşılama, bireyleri hastalık, sakatlık ve ölümden koruyan, toplumu da hastalık yayılımını önleyerek dirençli hale getiren dünyadaki en uygun ve en etkili halk sağlığı müdahalelerinden biridir. COVID-19 pandemisi, bir salgın hastalık ile mücadelede koruyucu sağlık hizmetlerinin önemini ve bağışıklamanın rolünü bir kez daha hatırlatmıştır. Ancak sağlık hizmetlerinde önceliklerin değişmesi, ailelerin sosyal izolasyon önlemleri düşüncesiyle aşılama için sağlık kurumlarına gitmemesi, uluslararası ulaşım kısıtlamasına bağlı olarak aşılarla erişimin aksaması gibi nedenler, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde sürdürülen aşılama çalışmalarını olumsuz etkileyebilmektedir (26). Geçmişte salgın dönemlerinde, aşı ile önlenebilen hastalıklara bağlı ölümlerin arttığı ve hatta salgın hastalığın önüne geçtiği unutulmamalıdır. Günümüzde de COVID-19 pandemisinin çocuk felci, kızamık, sarıhumma gibi hastalıkların aşı kampanyalarını olumsuz etkilediği görülmektedir. Yine olağan koşullarda yapılan aşılama çalışmalarındaki rutinin aksaması, COVID-19 kaynaklı olmayan ve aşı ile önlenebilir hastalıklara bağlı ölümleri arttırma riski taşımaktadır (27, 28). Bu durum salgınla mücadeleyi sekteye uğratacağı gibi hem ulusal hem de uluslararası düzeyde yeni küresel salgınların baş göstermesine yol açabilir. Bu risklerin bertaraf edilmesi, hizmet planlayıcıların ve sunucuların rutin aşılama hizmetlerinin kesintiye uğramaması konusunda hassasiyetlerini arttırmaları ve gerekli tedbirleri alarak hizmetin devamlılığını sağlama noktasındaki özel çabaları ile mümkündür.

Kadın üreme sağlığı hizmetleri, DSÖ tarafından belirlenen yüksek öncelikli alanlardan biridir. İnsanların cinsel ve üreme sağlığı hizmet gereksinimleri salgın hastalıklar sırasında da devam etmektedir. Anne ve çocuk sağlığı açısından hayat kurtarıcı olan aile planlaması, güvenli annelik ve doğum hizmetleri küresel acil durumlarda olumsuz etkilenebilmektedir (29). Cinsel ve üreme sağlığı koruyucu önlemleri, birey ve toplumun sağlığının korunmasında en uygun ve etkili uygulamalar arasındadır. Bu kapsamda akut dönemde, öncelikle sağlık kurumlarına başvurulmadan çözülebilecek sorunların iletişim kanalları

aracılığıyla danışmanlık hizmeti verilerek aşılması, bir sağlık kurumunda müdahale gerektiğinde ise tüm hizmet basamaklarında zamanında ve güvenli koşullar altında gerekli uygulamaların yapılmasına imkân sağlayacak adımların belirlenmesi gereklidir.

İleri yaş nüfusun, kronik sağlık sorunlarına daha yüksek oranda sahip olması nedeniyle COVID-19 hastalığı açısından yüksek risk altında olduğu ve hastalığı daha ağır geçirdiği bilinmektedir (30). Ayrıca huzurevi gibi toplu yaşanan ortamlarda bulunmaları veya geniş aileler içinde fiziksel bakıma muhtaç olmaları, kendilerini izole etmelerini zorlaştıran bir unsur olabilmektedir. Benzer şekilde erken çocukluk döneminde kişisel koruyucu önlemlerin alınamaması ve ebeveyn bakımına ihtiyaç duyulması bulaş riskini arttıran etkenlerdir. Birçok ülkenin sağlık hizmetlerinin dışında bırakılan mülteciler ve göçmenlerin kalabalık ortamlarda, su, gıda ve hijyen yetersizliğinin bulunduğu koşullarda yaşamaları, COVID-19 pandemisi açısından toplum sağlığı için risk oluşturmaktadır. Bu bağlamda savunmasız grupların ve dolayısıyla tüm toplumun korunması, toplumun tümünde koruyucu önlemlerin uygulanması noktasındaki farkındalık düzeyinin artırılması ile mümkündür.

Salgın hastalık sebebiyle sağlık kurumlarına yapılan başvuruların azalması, kronik hastalıkların takibini olumsuz etkilemiş, hatta acil hastalıkların tespitinde de etkili olmuştur. Kalp krizi, inme gibi acil müdahale gerektiren hallerde dahi salgın hastalık bulaşması endişesi ile sağlık kurumuna başvuruda gecikme ya da başvurmama söz konusu olabilmektedir. Salgın hastalığın toplumda yarattığı korku, endişe ve panik hali, hayati risklerin göze alınmasına yol açmaktadır. Bu süreçte basın ve yayın kuruluşları aracılığıyla toplum ruh sağlığının iyilik halinin korunması ve sürdürülmesinin gerekliliği kadar, yine bu yolla acil durumların sınırları çizilerek başvuruda gecikilmemesi ve ihmal edilmemesi gerekli haller konusunda kamuoyu bilgilendirmelerinin yapılması elzemdir. Diğer yandan salgın yönetiminde kontrolün ele alınması ile birlikte COVID-19 hastalarının salgın hastalığa tahsis

edilmiş sağlık kurumlarında takip ve tedavisi, diğer sağlık kurumlarının işleyişini normale döndürecek ve COVID-19 dışındaki hastaların bakımı atlanmadan sürdürülebilecektir. İlgili hastanelerde tedavisi tamamlanan COVID hastalarının, hastalığın uzun dönem etkilerinin izlenmesi amacıyla yetkin sağlık kurumları bünyesinde açılacak multidisipliner kliniklerde belirli periyotlar ile izlenmesi, sekonder koruma açısından kıymetli olacaktır.

4. Pandeminin Toplum Ruh Sağlığı Üzerine Etkisi

Bir bulaşıcı hastalık salgınının ruh sağlığına etkileri her birey için farklı olabilmektedir (30). COVID-19 hastalığı ile ilgili kaygı ve korkular, belirsizliklerin fazla olduğu bu süreçte doğal ve anlaşılardır; fakat bu duygular kronik veya orantısız olduğunda zararlı hale gelip panik bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi hastalıklara yol açarak ruh sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir (31, 32).

82

Geçmiş çalışmalar, salgınların insanlar üzerinde depresyon, anksiyete, panik atak ve intihar gibi geniş bir psikolojik etki spektrumuna yol açabileceğini göstermiştir. Salgına sebep olan hastalığın etkeniyle maruz kalıp kalmamaya bağlı olmaksızın hasta olma ve ölüm korkusu, çaresizlik, hastaların suçlanması ve damgalanması, herkesin hasta olabileceği ve bunu bulaştırabileceğini düşünüp güvensizlik hissetme, yakınları ölenlerin öfke ve kızgınlık hisleri ruh sağlığını etkilemektedir. Böylece alkol ve sigara gibi maddelerin tüketimi artmakta, ekonomik kayıp ve işsizlik koşulları bu olumsuz duygu ve davranışları yoğunlaştırmaktadır (33). Bu noktada bireylerin kaygı düzeylerini azaltmada, basında yer alan COVID-19 ile ilgili haberlerden uzak kalma ve iletişim araçları vasıtasıyla yakınları ile iletişim kurma önerileri ruh sağlığını koruyucu yaklaşımlardır (33-35).

Bulaşıcı hastalıklarda enfeksiyonun yayılmasını kontrol altına almak için kontaminasyonun azaltılması gerekmektedir. Karantina ve izolasyon bu amaçla yüzyıllardır yapılan uygulamalardır. Yüz yüze yapılan eğitime

ara verilmesi, işyerlerinin çalışmaya ara vermesi, sokağa çıkmanın kısıtlanması gibi sosyal mesafe önlemleri de karantina ve izolasyon uygulamalarıyla beraber COVID-19 pandemisini kontrol altına almaya yönelik uygulamalardır (36). Geçmiş dönemdeki salgınları kontrol altına almak için alınan bu önlemler depresyon, aile içi şiddet, çocuk istismarı ve intiharın artması; diğer insanlarla temasın azaltılması ve aşırı el yıkama gibi davranış değişikliklerine sebep olmuştur (36-38). Pandemiye durdurmak için alınan önlemlerin yararına odaklanmak, hem önlemleri benimsemeyi kolaylaştıracak hem olumsuz etkilerini azaltacaktır (32).

Sağlık çalışanları, yaşlılar, mülteciler ve göçmenler pandeminin psikososyal etkilerine karşı savunmasız gruplardandır (39). Uzun çalışma saatleri, enfeksiyon riski, kişisel koruyucu ekipman eksikliği, çalışma saatleri sonrasında aile ile değil izole olarak geçirme, yeterli sosyal destek alamama gibi sebeplerle sağlık çalışanları fiziksel ve ruhsal baskıya maruz kalmaktadır (39). Pandemi ile en ön cephede savaşan sağlık çalışanları için olumsuz duygular hissetmek normal bir tepkidir. Çalışma ortamındaki rollerin belirlenmesi ve iş bölümünün iyi bir şekilde tanımlanması için çalışma arkadaşları ve yöneticilerle açık iletişim içinde olmak, benzer duyguları yaşayan bu kişilerle sosyal destek için konuşmak ruh sağlığını olumlu etkileyecek unsurlardır (34).

COVID-19 hastalığı için risk grubunda olan ve depresif belirti görülme olasılığı yüksek olan yaşlı nüfusun ruh sağlığını korumak salgın sürecinde daha zordur (30, 39). Bu dönemde özellikle yalnız yaşayan ve yakın akrabası olmayan yaşlıların tıbbi ve psikososyal ihtiyaçlarının karşılanması önemlidir (30). Sağlık hizmetlerine yetersiz erişim, kötü barınma koşulları, su-gıda ve sanitasyon eksikliği nedeniyle göçmen ve mülteciler, COVID-19 hastalığının yanı sıra ruh sağlığı hastalıkları açısından da yüksek riskli gruptur. Aynı zamanda bulundukları ülkenin diline yabancı olduklarından pandemi hakkında güvenilir bilgiye erişememekte ve geleceğe ilişkin korku duymaktadırlar. Etkili bir COVID-19 mücadelesi sadece etken olan virüsle savaşarak

değil, mülteciler ve göçmenler için eşitsizlik yaratan tüm engellerin kaldırılması ile mümkün olacaktır (40).

Pandeminin toplum ruh sağlığı açısından olumsuz etkilerinin hafifletilmesi, halk, politika yapıcılar ve sağlık otoritelerinin ortak çabasını gerektirmektedir (41). Bir sürat koşusu değil bir maraton koşusu olan COVID-19 pandemisi ile mücadelede başarı, ruh sağlığını güçlendirerek elde edilebilecektir (41).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Pneumonia of unknown cause – China*. 2020 [Erişim tarihi: 30.04.2020; Erişim adresi: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-ofunkown-cause-china/en/>].
2. World Health Organization. *Novel Coronavirus – China*. 2020 [Erişim tarihi: 30.04.2020; Erişim adresi: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>].
3. World Health Organization, *Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1*. 2020.
- 84 4. World Health Organization. *Mission summary: WHO Field Visit to Wuhan, China 20-21 January 2020*. 2020 [Erişim tarihi:2.5.2020; Erişim adresi:<https://www.who.int/china/news/detail/22-01-2020-field-visit-wuhan-china-jan-2020>].
5. World Health Organization Europe. *2019-nCoV outbreak: first cases confirmed in Europe*. 2020 [Erişim tarihi:2.5.2020; Erişim adresi: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/healthemergencies/coronavirus-COVID-19/news/news/2020/01/2019-ncov-outbreak-first-casesconfirmed-in-europe>].
6. Pan American Health Organization. *Epidemiological Update: Novel coronavirus (COVID-19) (14 February 2020)*. 2020 [Erişim tarihi:2.5.2020; Erişim adresi: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51893>].
7. World Health Organization Eastern Mediterranean. *WHO confirms first cases of novel coronavirus (2019-nCoV) in the Eastern Mediterranean Region*. 2020 [Erişim tarihi: 2.5.2020; Erişim adresi: <http://www.emro.who.int/media/news/who-confirms-first-cases-of-novelcoronavirus-2019-ncov-in-the-eastern-mediterranean-region.html>].
8. World Health Organization. *Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019nCoV)*. 2020 [Erişim tarihi:1.5.2020; Erişim adresi: <https://www.who.int/newsroom/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-inter>

- national-healthregulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus(2019-ncov)].
9. World Health Organization, *Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report - 13*. 2.2.2020.
 10. World Health Organization. *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it*. [Erişim tarihi:1.5.2020; Erişim adresi:
 11. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(COVID-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(COVID-2019)-and-the-virus-that-causes-it)].
 12. World Health Organization Africa. *COVID-19 cases top 10 000 in Africa*. 2020 [Erişim tarihi: 2.5.2020; Erişim adresi: <https://www.afro.who.int/news/COVID-19-cases-top-10-000-africa>].
 13. Berlinger, J., *Coronavirus has now spread to every continent except Antarctica*, in CNN. 26.2.2020.
 14. World Health Organization. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. 2020 [Erişim tarihi:1.5.2020; Erişim adresi: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>].
 15. Demirbilek, Y., et al., *COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey*. Turk J Med Sci, 2020. **50**(Si-1): p. 489-494.
 16. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği (HASUDER), *HASUDER Yeni Koronavirüs (COVID-19) Haber Postası* (02.04.2020). 2020.
 17. World Health Organization, *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 101*. 30.4.2020.
 18. Ucar, A., S. Arslan, and M.Y. Ozdemir, *Nowcasting and Forecasting the Spread of COVID-19 and Healthcare Demand In Turkey, A Modelling Study*. medRxiv, 2020: p. 2020.04.13.20063305.
 19. Ferguson, N.M., et al., *Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand*. Imperial College London (16-03-2020), 2020.
 20. McIntosh, K., *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention (30 April 2020)*, M.S. Hirsch and A. Bloom, Editors. 2020, UpToDate. 20. Murat Yolun, *İspanyol Gribinden Dünya ve Osmanlı Devleti Üzerindeki Etkileri* (Adıyaman: Adıyaman Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Tarih Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2012), 11-15.
 21. Kuhn, T. *Bilimsel Devrimlerin Yapısı*, Çev: Nilüfer Kuyaş, Kırmızı Yayınları, 2017.

22. Foucault, M. *Hapishanenin Doğuşu*, Çev.: M. A. Kılıçbay, İmge Kitabevi, Ankara, 2000.
23. Foucault, M. *Özne ve İktidar*, Çev.: I. Ergüden, Ayrıntı Yayınları, İstanbul, 2005.
24. Çuhacı, A. *Ulrich Beck'in Risk Toplumu Kuramı*, Sosyoloji Dergisi, 3(14), 2007, 138-139.
25. World Health Organization. *COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak*. Interim guidance 25 March 2020. [Erişim tarihi: 01.05.2020; Erişim adresi: <https://www.who.int/publications-detail/COVID-19-operationalguidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak>].
26. Nelson, R. *COVID-19 distrups vaccine delivery*. Newsdesk. Vol 20 May 2020. [Erişim tarihi: 09.05.2020; Erişim adresi: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS14733099\(20\)30304-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS14733099(20)30304-2/fulltext)].
27. Gavi. Vaccineswork, Coronavirus risks creating a lethal vaccine gap. [Erişim tarihi: 10.05.2020; Erişim adresi: <https://www.gavi.org/vaccineswork/coronavirus-risks-creating-lethal-vaccinegap>].
28. UNICEF. For every child. [Erişim tarihi: 10.05.2020; Erişim adresi: <https://www.unicef.org/eap/press-releases/dont-let-children-be-hidden-victims-COVID-19pandemic>].
29. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği (HASUDER). COVID-19 Pandemisinde Cinsel Sağlık ve Üreme Sağlığı. 24.04.2020. [Erişim tarihi: 11.05.2020; Erişim adresi: <https://korona.hasuder.org.tr/COVID-19-pandemisinde-cinsel-saglik-ve-ureme-sagligi/>].
30. Centers for Disease Control and Prevention. *Stress and Coping*. 2020 [Erişim tarihi: 02.05.2020; Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/managing-stress-anxiety.html>].
31. Ornell, F., et al., "Pandemic fear" and COVID-19: mental health burden and strategies. *Braz J Psychiatry*, 2020.
32. Fiorillo, A. and P. Gorwood, *The consequences of the COVID-19 pandemic on mental health and implications for clinical practice*. *Eur Psychiatry*, 2020. **63**(1): p. e32.
33. Ho, C.S., C.Y. Chee, and R.C. Ho, *Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of COVID-19 Beyond Paranoia and Panic*. *Ann Acad Med Singapore*, 2020. **49**(3): p. 155-160.

37. Türkiye Psikiyatri Derneği Ruhsal Travma ve Afet Çalışma Birimi. *Karantinanın Ruhsal Etkileri ve Koruyucu Önlemler*. [Erişim tarihi: 02.05.2020; Erişim adresi: <https://www.psikiyatri.org.tr/TPDDData/Uploads/files/KarantinaCOVID.pdf>.]
38. Whittal, M. and M. Robichaud. *COVID-19: Balancing Public Health and Mental Health*. 2020
39. [Erişim tarihi: 02.05.2020; Erişim adresi: <http://www.anxietycanada.com/articles/COVID-19balancing-public-health-and-mental-health/>.]
40. Usher, K., N. Bhullar, and D. Jackson, *Life in the pandemic: Social isolation and mental health*. J Clin Nurs, 2020.
41. Galea, S., R.M. Merchant, and N. Lurie, *The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention*. JAMA Intern Med, 2020.
42. Gunnell, D., et al., *Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic*. Lancet Psychiatry, 2020.
43. Rajkumar, R.P., *COVID-19 and mental health: A review of the existing literature*. Asian J Psychiatr, 2020. 52: p. 102066.
44. Junior, J.G., et al., *A crisis within the crisis: The mental health situation of refugees in the world during the 2019 coronavirus (2019-nCoV) outbreak*. Psychiatry Res, 2020. 288: p. 113000.
45. Venkatesh, A. and Edirappuli, S. (2020). *Social distancing in COVID-19: what are the mental health implications?*. Bmj, 369.
46. World Health Organization. *Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak*. 18 March 2020. [Erişim tarihi: 13.05.2020; Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331490/WHO-2019-n-CoV-MentalHealth2020.1-eng.pdf>]
47. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331490/WHO-2019-n-CoV-MentalHealth2020.1-eng.pdf>

COVID-19 HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Gülay OKAY

*Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

COVID-19 hastalarında gözlenen klinik belirtiler hafif belirtilerden ağır hastalık belirtilerine kadar çok geniş spektrumda ortaya çıkabilmektedir. Hastalık başlangıcında değişiklik göstermekle birlikte hastalık süresince sıklıkla aşağıdaki belirtiler görülmektedir (1):

- Ateş (% 84-99)
- Öksürük (% 59-82)
- Halsizlik (% 44-70)
- İştahsızlık (% 40-84)
- Dispne (% 31-40)
- Balgam (% 28-33)
- Miyalji (% 11-35)

Hastalarda daha nadir olarak baş ağrısı, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, bulantı, ishal, hemoptizi ve konfüzyon gibi farklı belirtiler de bildirilmiştir. Az sayıda hastada ise, üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri (burun akıntısı, hapşıрма veya boğaz ağrısı) ile hastalık ortaya çıkabilmektedir.

Wuhan'da 99 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalık başlangıcındaki en sık belirtiler (2): ateş (%83), öksürük (%82), dispne (%31), miyalji (%11), baş ağrısı (%9), konfüzyon (%9), boğaz ağrısı (%5), göğüs ağrısı (%2) ve ishal (%2) olarak bulunmuştur.

New York'ta 393 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada, öksürük (%79.4), ateş (%77.1), dispne (%56.5), miyalji (%23.8), ishal (%23.7), bulantı ve kusma (%19.1) en sık karşılaşılan belirtiler olarak bildirilmiştir (3).

Ateş, bazı çalışmalarda daha düşük oranda tespit edilmiştir. Çin'de Wuhan ve Wuhan dışından hastaların dahil edildiği bir çalışmada ilk başvuruda hastaların %43.8'inde ateş tespit edildiği, hastanede izlem sırasında bu oranın %88.7'ye yükseldiği bildirilmiştir (4).

Son dönemde yayınlanan New York'ta takip edilen 5700 hastanın değerlendirildiği yayında ise, $>38^{\circ}\text{C}$ ateşin hastaların sadece %30'unda gözleendiği saptanmıştır (5).

Nadir olarak görülen gastrointestinal sistem bulguları bazı hastalarda ilk başvuru nedeni olabilmektedir. 1099 hasta ile yapılan çalışmada hastalarda %5 oranında bulantı ve kusma, %3.8 oranında ishal tespit edilmiştir (4). New York'ta 393 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %23.7 oranında ishal, %19.1 oranında bulantı ve kusma bildirilmiştir (3).

Tat ve koku almada bozulma tek başına ya da diğer klinik bulgularla beraber gözlenebilmektedir. İtalya'da hafif seyirli 202 COVID-19 hastası ile yapılan bir anket çalışmasında, hastaların % 64'ü koku veya tat almada değişiklikler olduğunu ve %24'ü çok ciddi değişiklikler olduğunu bildirmiştir. Koku veya tat değişiklikleri genel olarak %3'ünde tek belirti ve %12'de diğer belirtilerle beraber olarak bildirilmiştir (6).

Daha nadir olarak bazı hastalarda livedo retikularis, eritem, ürtiker, Dengue benzeri döküntüler gibi cilt lezyonları bildirilmiştir. İspanya'da ulusal düzeyde yapılan, COVID-19 hastalarında dermatolojik bulguların tanımlanmasını amaçlayan çalışmada dermatolojik lezyonlar, akral bölgenin vezikül veya püstülle birlikte eritemi (Pseudo-chilblain) (% 19), diğer veziküler döküntüler (% 9), makülopapüler döküntüler (% 47), ürtikeryal lezyonlar (% 19), livedo veya nekroz (6%) olarak sınıflandırılmıştır (7).

Klinik Seyir:

Hastaların önemli bir kısmı asemptomatik seyrederken, semptomatik hastalarda hastalık farklı ağırlıkta ortaya çıkabilmektedir.

Aseptomatiklerin oranı tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan tarama çalışmalarında aseptomatik hastalar değişen oranlarda bildirilmiştir. Amerika'da iki farklı hastanede hamile kadınlarda yapılan taramada ateşsiz 210 kadının %14'ünün nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 pozitif tespit edilmiştir (8).

Editörlüğünü Tingho Liang'ın yaptığı "COVID-19 önleme ve tedavi el kitabı"nda klinik sınıflama 4 gruba ayrılmıştır (9);

- Hafif olgu; Klinik semptomlar hafif ve pnömoni bulgusu yok
- Orta ağırlıkta olgu; Ateş, solunum yolu belirtileri gibi semptom ve hafif pnömoni bulgusunun varlığı
- Ağır olgu; solunum sayısı $>30/\text{dk}$, oksijen saturasyonu ≤ 93 , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, 24-48 saat içinde akciğer lezyonlarında >50 artış bulgularından en az birinin varlığı
- Kritik olgu; mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, şok, organ yetmezliği bulgularından en az birinin varlığı

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından 44.672 COVID-19 tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalık şiddetine göre hastaların dağılımı şu şekilde belirlenmiştir (10):

- %80'inde hafif klinik (hafif pnömoni veya pnömoni yok)
- %15'ünde ağır klinik (solunum sıkıntısı, hipoksi veya akciğer görüntülemesinde %50'den fazla akciğer tutulumu)
- %5'inde kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok veya multiorgan yetmezlik)

COVID-19 virüsü ile enfekte kişilerin çoğunda hafif ile orta şiddette solunum sistemi hastalığı gelişir ve çoğunlukla özel tedaviye ihtiyaç olmadan iyileşirler. Kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, kronik solunum sistemi hastalığı ve kanser gibi ek hastalıkları olan kişilerde ve yaşlılarda ağır hastalık gelişme olasılığı daha yüksektir.

İtalya'da yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeni ile kaybedilen 355 hastada mevcut komorbidite sayısının ortalama 2.7 olduğu ve sadece üç hastada ek hastalık olmadığı tespit edilmiştir (11).

Yukarıda bahsedilen 1099 hasta ile yapılan çalışmada başvuru sırasında hastaların %84'ünde hafif-orta, %16'sında ağır formda hastalık olduğu bildirilmiştir. Ağır formda olan hastaların, olmayan hastalardan daha yaşlı (7 yıl) ve daha fazla komorbid hastalığa sahip (%38.7,% 21.0) olduğu saptanmıştır (4).

Bazı laboratuvar özellikleri de kötü klinik seyirle ilişkilendirilmiştir (12). Bunlar: lenfopeni, karaciğer fonksiyon testleri, laktat dehidrojenaz (LDH), enflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein, ferritin), D-dimer (> 1 mcg/mL), troponin, kreatin fosfokinaz (CPK) düzeylerinde artış, protrombin zamanında uzama ve akut böbrek hasarının saptanmasıdır.

Komplikasyonlar ve mortalite

92

COVID-19 hastalarının takipleri sırasında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) kalp ve böbrek disfonksiyonu, koagülasyon bozukluğu, sepsis, septik şok gibi çeşitli komplikasyonlar görülmektedir.

COVID-19 hastalarında ARDS en önemli komplikasyonlardan biridir. COVID-19 pnömonisi tanısı olan 41 hasta ile yapılan bir çalışmada ARDS %12 (13), 99 hasta ile yapılan diğer bir çalışmada ise %17 oranında görülmüştür (14). Wuhan'da 107 hasta ile yapılan bir çalışmada semptomların başlamasından sonra ARDS'nin ortalama 7.5 günde geliştiği tespit edilmiştir (15).

Çin'den 191 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada sepsis en sık görülen komplikasyon olarak görülmüş, bunu solunum yetmezliği, ARDS, kalp yetmezliği ve septik şokun izlediği tespit edilmiştir (16).

Sitokin fırtınasına bağlı aşırı enflamatuvar aktivasyon önemli komplikasyonlardan biridir. Ağır formda olan bazı hastalarda, düşmeyen ateşler, enflamatuvar belirteçlerde artma (CRP, ferritin gibi) ve proinflamatuvar sitokinlerde artma tespit edilmiştir. Bu hastalarda

görülen laboratuvar anormallikleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (17) .

Çalışmalarda tespit edilen en önemli mortalite risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet bir veya daha fazla ek hastalığa sahip olmak olarak belirlenmiştir. Wuhan'da 107 hasta ile yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet ve ileri yaş mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada mortal hastalarda hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi ek hastalık oranları daha yüksek bulunmuştur. Mortalite ile sonuçlanan hastalarda başvuru anında dispne ve ishal oranları da daha yüksek tespit edilmiştir (15).

1099 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %5'i yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınmış, %2.3'ü entübe edilmiş ve mortalite oranı %1.4 olarak görülmüştür (4).

İtalya'da tanı konulan tüm COVID-19 vakalarının %12'si ve hastanede izlenen hastaların %16'sı YBÜ'ye kabul edilmiş; tahmin edilen vaka ölüm oranı Mart ortalarında %7.2 olarak belirlenmiştir (18).

Yine Çin'de yapılan 191 hasta ile yapılan başka bir çalışmada başvuru sırasında ileri yaş, yüksek SOFA skoru, D-dimer değerinin 1 µg/mL'den yüksek olması mortalite risk faktörü olarak tespit edilmiştir (16).

201 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ARDS gelişimi ve mortalite gelişimi için ileri yaş, nötrofili, organ ve koagülasyon disfonksiyonu (LDH ve D-dimer yüksekliği) risk faktörü olarak belirlenmiştir (19).

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clinical Care Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html> (Erişim tarihi 19 Mayıs 2020)
2. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
3. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020.
4. W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020.
6. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA* 2020.
7. Galván Casas C, Catalá A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020.
8. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020.
9. Liang T, Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. 20 Mart 2020. <http://www.zju.edu.cn/english/2020/0323/c19573a1987520/page.htm>
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
11. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020.
12. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-COVID-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention#H943884075> (Erişim tarihi: 19 Mayıs 2020)
13. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.

14. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
15. Wang D, Yin Y, Hu C et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Critical Care* (2020) 24:188
16. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet* . 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
17. Qin C, Zhou L, Hu Z et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: ciaa248.
18. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020.
19. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMAInternal Medicine*, 2020.

COVID-19'UN BULAŞMA YOLLARI

Prof. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ, Uzm. Dr. Sibel BOLUKCU

*Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

Bu bölüm son olarak 27 Mart 2020 tarihinde revize edilen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporu dikkate alınarak hazırlanmıştır.

Solunum yolu enfeksiyonları farklı boyutlardaki partiküller yoluyla bulaşabilir: damlacık yoluyla bulaş partükül çapı 5-10 µm olan partiküllerin, solunum yoluyla bulaş ise <5µm partiküllerin solunum yoluyla alınması ile bulaşı temsil etmektedir.

Mevcut kanıtlara göre, SARS-CoV-2 insanlar arasında temelde damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Her ne kadar bu virüs dış ortam şartlarına dayanıksız olsa da cansız yüzeylerde bir süre canlılığını devam ettirebilmektedir. Bu nedenle solunum sekresyonları ile kontamine olmuş yüzeylere temas ettikten sonra kontamine ellerin mukozal yüzeylere teması bulaşa sebep olabilmektedir (1-3).

Damlacık yoluyla bulaş, solunum semptomları olan bir kişiyle (öksürme/hapşırma ortama partiküller saçılır), yakın temas halinde olan kişilere (1 m içinde) olur. Mukozalar (ağız ve burun) veya konjonktiva (gözler) potansiyel olarak enfektif solunum damlacıklarına maruz kalır. Bulaşma ayrıca enfekte olmuş kişinin temas ettiği cansız yüzeyler yoluyla da meydana gelebilir (4). Bu nedenle, COVID-19 virusunun bulaşması, enfekte kişilerle doğrudan temas ve bu kişilerin temas ettiği yüzeylerden veya enfekte kişide kullanılan malzemelerle (örn. Stetoskop veya termometre) dolaylı temas yoluyla gerçekleşebilir.

Çin'de 75.465 COVID-19 vakasının analizinde, solunum yoluyla bulaş raporlanmamıştır (5). Buna karşılık COVID-19'da, yoğun aerosoller üreten prosedürlerin yapıldığı ortamlarda solunum izolasyon önlemlerinin alınması tavsiye edilmektedir (6). Bu prosedürler; endotrakeal entübasyon, bronkoskopi, nebulize tedavinin uygulanması,

entübasyondan önce manuel ventilasyon, hastayı yüzüstü pozisyona çevirme, hastayı ventilatörden ayırma, noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon, trakeostomi ve kardiyopulmoner resüsitasyon gibi işlemler sırasında yoğun partikül saçılımı olacaktır. Bunların dışında normal hasta odalarında hasta ve çevresinden >1 m'den daha uzak mesafede partiküllerin asılı kaldığını, bu nedenle hasta odasında uzun süre bulunulması ile solunum yoluyla bulaşın mümkün olabileceğine dikkat çeken yayınlar vardır. Fakat PCR (polymerase chain reaction) yöntemi ile saptanan bu virusların infektivitesi hakkında yeterince veri yoktur (7). Bu konunun netlik kazanması için daha fazla yayına ihtiyaç duyulmaktadır.

COVID-19 enfeksiyonunun barsak enfeksiyonuna yol açabileceğine ve dışkıda mevcut olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Bununla birlikte, sadece bir çalışmada SARS-CoV-2'nin tek bir dışkı örneğinden kültürü yapılabildiği (8). Literatürde SARS-CoV-2'nin fekal-oral yolla bulaştığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2020;69(9):245-6.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020;395(10223):497-506.
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. 2020.
4. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. 2020;323(16):1610-2.
5. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: World Health Organization. 16-24 February 2020.
6. Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review. Anaesthesia. 2020.
7. Cheng VC, Wong S-C, Chen JH, Yip CC, Chuang VW, Tsang OT, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. 2020:1-6.
8. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020;2(8):123-4.

COVID-19 PANDEMİSİNDEN KORUNMA YOLLARI

Doç. Dr. Bülent Durdu , Doç. Dr. Yasemin Akkoyunlu

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

COVID-19 pandemisinin, tüm dünyada neden olduğu sağlık, sosyal ve ekonomik etkileri nedeniyle bir asır önce yaşanan İspanyol gribinden sonra dünyayı sarsan en büyük salgın olarak tarihe geçeceği aşıkardır. Halen devam eden birçok çalışmaya rağmen COVID-19'a karşı etkinliği kanıtlanmış bir aşı veya tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu durumda COVID-19'dan korunmanın en etkili yolu hastalık yayılımının engellenmesi olacaktır. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) 7 Mart 2020'de yayınladığı kılavuzda; hastalıktan korunmada sağlık merkezleri ile birlikte toplumda da gerekli düzenleme ve koordinasyonun sağlanması gerektiği vurgulanmıştır.¹

COVID-19'a neden olan SARS CoV-2, enfekte kişinin öksürmesi, hapşırması ve konuşması sırasında ortaya çıkan damlacıkların solunması ile direkt bulaşmaktadır. Bununla birlikte solunum sekresyonları ile kontamine olmuş yüzeye temas ile indirekt bulaşma da mümkündür. Kontamine yüzeye temastan sonra virüs göze, ağız ve burun mukozasına bulaştırılarak da hastalık gelişebilir.² Asemptomatik veya henüz inkübasyon süresinde olduğu için semptomları ortaya çıkmamış olan kişilerin de bulaştırıcı olabileceği unutulmamalıdır.^{1,2} Ayrıca solunum yoluna yapılan çeşitli müdahalelerde hava yolu ile bulaşın da olabileceği belirtilmiştir.

A) TOPLUMDA KONTROL VE ÖNLEM

Toplum içinde hastalığın kontrolünde en etkili yöntemler, el hijyeni, sosyal mesafenin korunması ve semptomu olan kişilerin kendilerini evde izole etmeleridir. Bulaş riskini azaltmak için halka sabırla ve dikkatlice el hijyeni ve solunum hijyeni/öksürük görgü kurallarına uyma, ellerin

yüz ve ağıza götürülmesinden kaçınma, kalabalığa girmeme ve sosyal mesafeye uyma konularında uyarılar ve bilgilendirmeler yapılmalıdır. El hijyeni sağlama açısından su ve sabuna ulaşmada problem olabilecek yerlerde taşınabilir el antiseptiği kullanımının ve maske kullanımının yaygınlaşması Çin, Kore ve Japonya gibi ülkelerde salgının kontrol altına alınmasında önemli rol oynamıştır.³

a) Toplumda kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımı

Tıbbi maske kullanımı COVID-19 da dahil olmak üzere solunum yolu viral hastalıkların yayılımını sınırlayabilen tedbirlerdendir. Bununla birlikte maske kullanımı tek başına yeterli düzeyde koruma sağlamaz.¹ Enfekte kişilerin maske kullanımı ile damlacıkların oluşumu sınırlandırılmaktadır. DSÖ, enfekte kişilerin aksine solunumsal semptomu olmayan kişilerde hastalık bulaşmasını engellediğini gösteren yeterli kanıt olmaması nedeniyle rutin maske kullanımını önermemektedir. DSÖ, yayınladığı kılavuzda tıbbi maskelerin öncelikle sağlık çalışanlarının kullanımına sunulması gerektiğini belirtmiştir.¹ Bununla birlikte Avrupa Hastalık Kontrol Merkezi (ECDC), 8 Nisan 2020’de yayınladığı teknik raporda kaynak kontrolü açısından asemptomatik veya inkübasyon süresi içerisindeki kişilerden COVID-19 bulaşmasını engellemek için maske kullanımını tavsiye etmiştir⁴. İlgili kılavuzda özellikle alışveriş merkezi, market veya işyeri gibi kalabalık ve kapalı mekanlarda bulunulacaksa, toplu taşıma kullanılacaksa maske kullanımı önerilmiştir.³ Amerika Birleşik Devletleri’nde ise Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) Nisan ayında yaptığı güncellemede, toplumda özellikle sosyal mesafeye uymanın zor olduğu alanlarda kumaş maske ve bandana kullanımını tavsiye etmiş, tıbbi maskelerin sağlık çalışanları için ayrılması gerektiğini belirtmiştir.⁵ Yukarıdaki durumlara ek olarak şüpheli/kesin COVID-19 vakasının ve bakım veren kişilerin de maske kullanması gerekmektedir.

b) Sosyal mesafe

Sosyal mesafe kişinin kendisi ile diğer kişiler arasında en az 1,8 m mesafe bırakması, kalabalık mekanlardan veya kümelenmelerden uzak durması anlamına gelir.⁶ Sosyal mesafe özellikle henüz tanı almadığı için izole edilmemiş ancak bulaştırmacılığı olan kişilerin sağlıklılardan ayırımında önemlidir.³ COVID-19 ağır hastalık riski taşıyan gruplar için daha fazla önem arz etmektedir.⁶ Sosyal mesafe vakaların arasındaki bağlantıların tam olarak anlaşılamadığı toplumlarda, diğer önlemlerin yetersiz kaldığı durumlarda yararlı olmaktadır. Okulların kapatılarak online eğitime geçilmesi, kongre ve toplantıların iptal edilmesi veya online yapılması, iş yerlerinin kapatılarak mümkün olduğunca evden çalışma sistemine geçilmesi sosyal mesafe örnekleri olarak verilebilir. İşyerleri de bulaş açısından önem taşımaktadır ve DSÖ evden çalışmaya uygun olmayan ofisler için ayrı bir rehber yayınlamıştır.⁷

c) Karantina

Karantina kelimesinin kökeni İtalyanca kırk anlamına gelen “quaranta” kelimesidir.⁷ Bulaşıcı hastalığa maruz kalan kişilerin ayrılması ve hareketlerinin sınırlandırılması anlamına gelmektedir.⁸ Salgın hastalıkların kontrolünde bilinen en eski ve en etkili yöntemdir.³ Hastalığa maruz kalmış temasının semptomlar oluşana kadar gözlenmesi ve hastalıkla karşılaşmamış kişilere bulaşmanın engellenmesi amacıyla uygulanmaktadır. Bu halk sağlığı uygulaması 14. yüzyılda İtalya’da Venedik’e vebanın yaygın görüldüğü limanlardan dönen gemilere yaygın olarak uygulanmıştır.⁹ Ancak dini kaynaklarda, karantina benzeri kısıtlamaların çok daha eski çağlarda uygulandığı açıkça belirtilmiştir. Eski Ahid’de ve İslam tarihinde 7. asırda veba ve cüzzam bulunan şehirlerde ilk karantina uygulama örnekleri mevcuttur.¹⁰ Karantina, enfekte kişinin/hastanın enfeksiyonun yayılmasını engellemek için sağlıklı kişilerden ayrılması olan izolasyondan farklıdır.³ Salgının en başında sıkı karantina kuralları uygulayan ülkelerde enfekte kişi

sayısının karantina uygulaması ile %81'den %44'e, ölüm oranının ise %61'den %31'e düşürüldüğü saptanmıştır.¹¹

Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk vakanın tanımlanmasından 2 ay sonra yapılan evde kal çağrısı yetersiz bulunurken, Çin tarafından Wuhan'a uygulanan sıkı karantina sayesinde hem enfekte kişi sayısının hem de ölüm oranının düşürüldüğü düşünülmektedir.³ Karantina İspanyol gribi ve SARS salgınları sırasında da uygulanmıştır.⁹

DSÖ doğrulanmış COVID-19 vakası ile temas etmiş kişiler için son temastan itibaren 14 günlük karantina uygulaması önermektedir.¹² Olası temaslar şu şekilde tanımlanmıştır:

- COVID-19 vakası ile 1 m'den yakın, 15 dakikadan uzun yüz yüze temas.

- KKE kullanımı olmadan COVID-19 hastasının bakımını yapmak.

- COVID-19 vakası ile herhangi bir süre için aynı kapalı ortamda bulunmak (ev, sınıf, işyeri vb).

- COVID-19 vakası ile yakın mesafede yolculuk yapmak (1m).

Çin, Kore ve Japonya'da karantina kurallarına uyumu denetlemek için cep telefonu uygulamaları geliştirilmiş ve kullanımı zorunlu hale getirilmiştir. Türkiye'de ise cep telefonu operatörlerinin desteği ile karantinadaki kişi, bölgesinin dışına çıktığında hem kişiye hem takip eden aile hekimine bildirimde bulunan sistem mevcuttur.³

d) Temizlik ve dezenfeksiyon

Temizlik; kontamine yüzeylerde patojenlerin kalış süresini ve sayısını azaltmaya yardımcı olur ve dezenfeksiyonun ilk basamağını oluşturur. Su ve sabun (veya nötral deterjan) ile temizlik yüzeydeki kirlerin ve kan, sekresyon gibi etkili dezenfeksiyona engel olan organik maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar, ancak mikroorganizmaları öldürmez. Yüzey dezenfeksiyonunda dezenfektanın konsantrasyonu ve temas süresi

kritik öneme sahiptir. Bu nedenle klor veya alkol temelli dezenfektanlar uygun temizlik sonrası uygulanmalıdır.¹³

Kapı kolları ve komidin gibi sık dokunulan yüzeyler, seyreltilmiş çamaşır suyu (1 birim çamaşır suyu, 99 birim su) ile günlük olarak dezenfekte edilmelidir. Çamaşır suyunun kullanılmadığı durumlarda %70-90'lık alkol de kullanılabilir.^{3,13} Temizlik, yüzey ve organik atıklara temas sırasında eldiven kullanımı önerilmektedir.

Sokak ve park gibi kamusal alanlarda, dezenfektanların püskürtülerek uygulanması ise hem çevre kirliliğine sebep olması hem de dezenfektanların ortamdaki kir sebebiyle inaktive olup etkinliğini gösterememesi nedeniyle rutinde önerilmemektedir.

B) SAĞLIK TESİSLERİNDE KONTROL VE ÖNLEM

Sağlık tesisleri ve sağlık çalışanları, hastalığın kontrolü ve önlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Salgınlarla birlikte ülkelerin sahip olduğu sağlık alt yapıları ve sistemlerinin stratejik önem arz ettiği gerçeği kendini göstermiştir.

105

Sağlık tesislerinde enfeksiyonların önlenmesinde uygulanan genel tedbirler:

a) Standart önlemler

COVID-19'dan bağımsız olarak tüm hastalara uygulanması gereken genel tedbirleri içerir.¹⁴ El hijyeni, standart önlemlerin en önemli bileşenidir. Kan ve vücut sıvıları veya patojenlerle temas riski varsa KKE kullanılmalıdır. Bu korunma tedbirleri sağlık çalışanı ile birlikte hasta, refakatçi ve ziyaretçiler için de geçerlidir. SARS salgını ile birlikte solunum hijyeni/öksürük görgü kuralları da standart önlemler arasına girmiştir.¹⁵

El hijyeni: El yıkama veya el ovalama ile sağlanabilir. Ellerde gözle görülür bir kirlenme varsa veya tuvaletten sonra öncelikle su ve sabunla (normal sabun yeterli) eller yıkanmalıdır. Diğer endikasyonlarda, alkol (% 60-80) temelli bir antiseptikle el ovalama tercih edilmelidir. Uygun el

hijyeni için, tırnaklar kısa ve ojesiz olmalı, takma tırnak, yüzük, bilezik ve bileklik kullanılmamalıdır.

Ellerin yıkanması (40-60 sn.); elin tüm yüzeyi su ve sabunla yıkanmalıdır. Başparmak, parmak iç yüzeyleri, parmak uçları ve tırnakların yıkandığından emin olunmalıdır. Durulamadan sonra, tek kullanımlık kağıt havlu ile eller iyice kurulmalıdır.

Ellerin ovalanması (20-30 sn.); el antiseptiği elin tamamına yayılmalı ve kuruyuncaya kadar, başparmak, parmak iç yüzeyleri, parmak uçları ve tırnaklar başta olmak üzere tüm yüzey ovalanmalıdır.¹⁵

DSÖ'nün belirlediği el hijyeni için endikasyonlar; Hasta ile temas etmeden önce ve sonra; eldivenler çıkarılır çıkarılmaz; invaziv bir tıbbi alet kullanmadan önce; kan, vücut sıvıları, sekresyonlar, kontamine malzemeler, bütünlüğü bozulmuş cilde temastan sonra (eldiven kullanılmış olsa bile); hasta bakımı sırasında, kirli alandan temiz bir vücut bölgesine geçerken; hastanın yakın çevresindeki cansız nesnelerle temastan sonra.¹⁵

Kişisel koruyucu ekipman (KKE): Eldiven, maske, gözlük/siperlik, koruyucu giysi.

Eldivenler: Kan, vücut sıvıları, sekresyonlar, ifrazat, mukoza membranları, kontamine malzemeler, bütünlüğü bozulmuş cilde temas edilecekse öncesinde eldivenler giyilmelidir. Enfeksiyöz materyal/alana dokunduktan sonra aynı hastada devam eden diğer işlemlere geçmeden önce eldivenler değiştirilmelidir. İşlem/temas durumu biter bitmez eldivenler çıkarılıp el hijyeni sağlanmalıdır.¹⁵

Yüz koruma (Göz, burun, ağız): Kan, vücut sıvıları, sekresyonlar ve ifrazatın göze, burun ve ağız mukozasına sıçramasına veya püskürmesine neden olabilecek işlemler esnasında, göz koruma (gözlük/göz siperi) ve cerrahi/prosedür maskesi veya tüm yüzü koruyacak yüz siperi kullanılmalıdır.¹⁵

Koruyucu giysi: Kan, vücut sıvıları, sekresyon veya ifrazatın sıçraması veya püskürmesi muhtemel işlemler esnasında, cildi korumak

ve giysilerin kirlenmesini önlemek için su geçirmez koruyucu giysi giyilmelidir. Kirli giysiler mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalı ve el hijyeni sağlanmalıdır.¹⁵

İğne uçları ve diğer keskin/sivri aletlerle yaralanmaların önlenmesi: İğne, neşter ve benzeri delici-kesici malzemelerin kullanımı, tekrar kullanılacaksa temizlenmesi esnasında dikkatli olunmalıdır. Tek kullanımlık delici-kesici malzemeler, delinmeye dayanıklı, kilitli kapaklı kovalara atılarak uzaklaştırılmalıdır.¹⁵

Solunum hijyeni / öksürük görgü kuralları: Solunum semptomları olan kişiler öksürme/aksırma esnasında ağız ve burunlarını tek kullanımlık bir peçete/maske ile yoksa dirseklerinin iç yüzü ile kapatmalı ardından el hijyeni sağlamalıdır. Sağlık tesisinin girişinde ve bekleme alanlarında, solunum hijyeni/öksürük görgü kuralları uygulama talimatlarını hatırlatan görsel uyarılar bulundurulmalıdır. Sağlık tesislerinde, akut ateşli solunumsal semptomu olan hastalar ile diğer hastalar arasında en az 1 m mesafe olacak şekilde düzenlemeler yapılmalıdır. El hijyeni ve solunum hijyeni için gerekli olan el antiseptikleri, peçete/maske gibi malzemeler kullanıma sunulmalıdır.^{14,15}

Çevre temizliği: Çevre yüzeylerinin su ve deterjanla iyice temizlenmesi ve yaygın olarak kullanılan dezenfektanların uygulanması (rutin temizlik ve dezenfeksiyon prosedürleri) etkili ve yeterlidir. Tıbbi cihaz ve ekipmanlar, çamaşırhane, yemek servis gereçleri ve tıbbi atıklar güvenli rutin prosedürlere göre yönetilmelidir.¹⁴

b) Triyaj

Triyaj, olası COVID-19 vakalarının erken tanınmasına ve izolasyonuna imkan sağlar. Sağlık tesisinin girişinde ve acilde triyaj istasyonları kurulmalıdır. COVID-19 kliniği, güncel vaka tanımları, korunma önlemleri ve KKE kullanımı konusunda eğitilmiş sağlık çalışanları tarafından triyaj uygulanmalıdır. Şüpheli vakaların değerlendirileceği, acil müdahale edileceği ve örnek alınacağı izole alanlar belirlenmelidir.¹⁴

Şüpheli vakaların yönetimi: Şüpheli/kesin COVID-19 vakalarına maske takılmalı, uygun el hijyeni sağlanmalı ve izole edilmelidir. Mümkünse sadece COVID-19 hastalarının takip edildiği serviste, tek kişilik odaya yatırılmalıdır. Sağlık çalışanları arasında bulaşın engellenmesi için atanmış bir ekip tarafından COVID-19 şüpheli/kesin vakaların bakımı ve tedavisi yapılmalıdır.¹⁴

c) Temas ve Damlacık izolasyonu tedbirleri

Standart önlemlere ek olarak, aile üyeleri, ziyaretçiler ve sağlık çalışanları da dahil olmak üzere tüm bireyler şüpheli/kesin COVID-19 hastalarının odasına girmeden önce temas ve damlacık izolasyonu önlemlerine uymalıdır. Hastalar içinde tuvaleti, lavabosu ve banyosu olan iyi havalandırılan tek kişilik odalara yerleştirilmelidir. Tek kişilik oda imkanı yoksa gruplandırma (kohort) uygulanabilir. Gruplandırmada yataklar arası mesafe en az 1 metre olmalıdır. COVID-19 vakalarıyla gereksiz temas en aza indirilmelidir.¹⁴ Sağlık çalışanları hasta odalarına girmeden önce tıbbi maske, gözlük/yüz siperliği, temiz, steril olmayan, uzun kollu bir önlük giymeli ve eldiven kullanılmalıdır. Rutin bakım sırasında bot/galoş ve tulum kullanımı gerekli değildir. Hasta bakımından sonra, tek kullanımlık KKE tıbbi atık kovalarına atılmalı, yeniden temizlenip/dezenfekte edilebilen malzeme uygun şekilde temizlenip dezenfekte edilmelidir.¹⁴ Mümkünse stetoskop, tansiyon aletleri ve termometre gibi tıbbi malzemeler hastaya özel olmalıdır. Tıbbi ekipmanın hastalar arasında paylaşılması gerekiyorsa, her bir hasta için kullanım arasında temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir (örnek; % 70 etil alkol). Sağlık çalışanlarının, gözlerine, burnuna ve ağızına temas etmemeleri gerekir. Hastalar tıbben gerekli olmadıkça hasta odalarından dışarı çıkarılmamalıdır. Mümkünse taşınabilir röntgen cihazları veya diğer özel teşhis ekipmanları kullanılmalıdır. Hasta transferi gerekiyorsa, hastalık bulaşmasını engellemek için hastaya maske takılmalı ve önceden belirlenmiş bir rota kullanılmalıdır. Hastanın gideceği alan önceden uyarılmalı, sağlık çalışanının uygun

KKE kullanımı sağlanmalıdır. Hastanın temas ettiği yüzeyler için rutin uygulanan temizlik ve dezenfeksiyon işlemleri uygulanmalıdır. Hastalarla temas eden tüm personelin kaydı tutulmalıdır.¹⁴ Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yayınlanan ulusal kılavuzda hasta ziyaretleri yasaklamış ve ihtiyaç varsa en fazla 1 refakatçiye müsaade edilmiştir.¹⁶

d) Aerosol oluşturan işlemler için Hava yolu izolasyonu tedbirleri

Solunum yollarına yapılan bazı tıbbi işlemler esnasında havada asılı kalan aerosoller oluştuğu ve koronavirüslerin bulaşma riskinde artış olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Aerosol oluşturan işlemler; trakeal entübasyon, invaziv olmayan ventilasyon, trakeotomi, kardiyopulmoner resüsitasyon, entübasyon öncesi manuel ventilasyon ve bronkoskopidir. Aerosol oluşturan işlemler mümkünse negatif basınçlı bir odada yoksa iyi havalandırılan bir odada gerçekleştirilmelidir.¹⁴ Sağlık çalışanları bu işlemleri gerçekleştirirken cerrahi maske yerine en az N95/FFP2 özellikte maske kullanılmalıdır. Nazal ve farengeal sürüntü örneği alınması esnasında da hava yolu izolasyonu önlemlerine uygun tedbirler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO) (2020). Advice on the use of masks in the context of COVID-19 6 April 2020 (online). Website <https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-context-of-COVID-19>
2. World Health Organization (WHO) (2020). Responding to community spread of Covid-19(online). Website <https://www.who.int/publications-detail/responding-to-community-spread-of-covid-19>
3. GÜNER HR, HASANOĞLU İ, AKTAŞ F. COVID-19: Prevention and control measures in community. Turkish Journal of medical sciences 2020;50:571-7.
4. European Control for Disease Control (ECDC) (2020). Using face masks in the community Technical Report (online). Website <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-use-face-masks-community.pdf>
5. Center for Disease Control and Prevention (CDC) (2020). Coronavirus Disease 19 (Covid-19) (online). Website <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover.html>
6. Center for Disease Control and Prevention (CDC) (2020). Coronavirus Disease 19 (Covid-19) (online). Website <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html>
7. World Health Organization (WHO) (2020). Getting your workplace ready for covid-19: How Covid-19 spreads (online). Website <https://www.who.int/who-documents-detail/getting-your-workplace-ready-for-covid-19-how-covid-19-spreads>
8. Center for Disease Control and Prevention (CDC) (2020). Quarantina and isolation. Website <https://www.cdc.gov/quarantina/index.html>
9. Kiliç R, HATİPOĞLU ÇA, GÜNEŞ C. Quarantine and its legal dimension. Turkish journal of medical sciences 2020;50:544-8.
10. Türkiye Diyanet Vakfı. İslam Ansiklopedisi. Website. <https://islamansiklopedisi.org.tr/karantina>
11. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. Cochrane Database Systematic Review 2020 April 08. doi:10.1002/14651858.CD013574
12. World Health Organization (WHO) (2020). Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19) [online]. Website [https://www.who.int/publications-detail/considerations-for-quarantine-of-individuals-in-the-context-of-containment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/considerations-for-quarantine-of-individuals-in-the-context-of-containment-for-coronavirus-disease-(covid-19))

13. World Health Organization (WHO) (2020). Cleaning and disinfection of environmental surfaces in the context of COVID-19: interim guidance, 15 May 2020. Website <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332096>.
14. Organization WH. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance, 19 March 2020. 2020.
15. World Health Organization (WHO) (2007). Standard precautions in health care [online]. Website https://www.who.int/csr/resources/publications/EPR_AM2_E7.pdf?ua=1. 2007.
16. S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ [online]. Website https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. 2020.

COVID-19 HASTALARININ YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Meliha Meriç KOÇ, Uzm. Dr. Sibel BOLUKCU

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

2019 yılı sonunda başlayıp günümüze kadar yaklaşık 5 milyon insanı etkileyen COVID-19 salgınında çeşitli tedavi rejimleri denenmiş olmasına rağmen, halen etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmış bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte hastaların tedavisinde kullanılan ve sonuçları bilimsel dergilerde yayınlanan bazı ilaçların verileri bu bölümde ele alınmıştır.

Klinik kullanım verileri olan ilaçlar 3 grupta sınıflanabilir;

1) Viral RNA sentez inhibitörleri

- RdRp inhibitörleri→**Remdesivir, Favipiravir**, Ribavirin ve Sofosbuvir
- Proteaz inhibitörleri→**Lopinavir/r**, Darunavir

2) Antiviral giriş inhibitörleri

- TMPRSS2 inhibitörleri→Camostat
- Fusion inhibitörleri→Umifenovir
- Diğerleri→**Hidroksiklorokin/Klorokin(HCQ/CQ)**, Oseltamivir, Baricitinib

3) İmmünomodülatör ve diğer bağışıklık tedavileri

- -Kortikosteroidler
- -IL-6 inhibitörleri→**Tocilizumab**, Siltuximab, Sarilumab
- -IL-1 inhibitörleri→**Anakinra**, Canakinumab, Rilonacept

Bu bölümde Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'nde tedavi seçeneği olarak yer alan ayrıca ABD ve Çin'de ön planda tercih edilen ilaçlar dikkate alınarak hazırlanmıştır (Tablo 1).

HCQ/CQ ($\pm$ Azitromisin)

4-Aminokinolin türevi bileşiklerden HCQ/CQ uzun yıllardır sıtma profilaksisi ile sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır (1). CQ oral olarak alındıktan sonra akciğer de dahil olmak üzere geniş bir yayılım hacmine sahiptir (2). Daha önce SARS-CoV-1'inde içinde bulunduğu birçok RNA virusuna karşı invitro etkili bulunmuştur. Hem CQ'un hem de HCQ'un in vitro olarak SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği bildirilmiştir, ancak HCQ'nin daha güçlü antiviral aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir (3). Ayrıca HCQ'in yan etkileri CQ'den daha azdır (4). Klinik çalışma verileri henüz yeterli olmasa da tüm dünyada COVID-19'un tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır.

İstenmeyen yan etkileri ve etkinliğinin henüz randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanamaması gibi nedenlerle FDA, HCQ'e henüz ayaktan hastalar için onay vermemiştir. IDSA (Infectious Diseases Society of America) kılavuzunda da benzer şekilde COVID-19 vakalarında HCQ/CQ'nin henüz yararı ve istenmeyen etkileri ile ilgili yeterince veri olmadığı ve hastanede izlenen hastalarda klinik çalışmalar ile değerlendirilmeye ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır.

Etki mekanizması:

HCQ birçok noktaya etki göstererek tedavide yer almaktadır:

- 1) Virus giriş inhibisyonu: HCQ, siyalik asitlerin sentezini inhibe eder ve protein glikosilasyonu ile etkileşir.
- 2) Konakçı hücreye viral salınımın inhibisyonu: HCQ, endozomal proteazları aktive eden endozomal asitleşmeyi engeller. Bu proteazlar, hücreye viral partiküller salan koronavirüs / endozom füzyonunu başlatmak için gereklidir.

- 3) Viral enfektivitenin azaltılması. HCQ'nun protein glikosilasyonunu ve viral proteinlerin proteolitik olgunlaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.
- 4) İmmünmodülasyon: HCQ'nin, toll-like reseptörleri, cGAS-STING sinyalini ve pro-enflamatuar sitokinlerin salınımını azalttığı gösterilmiştir.

Klinik verileri:

Yao ve arkadaşları (3) çalışmasında HCQ için etkili konsantrasyon (EC_{50}) $0.72 \mu M$ olarak saptamışken CQ için bu değer $5.47 \mu M$ olarak bildirilmiştir. Klinikte kullanımları ile ilgili bir çok çalışma devam etmektedir (<https://www.COVID-trials.org>). Chen ve arkadaşları (5) 62 olguluk randomize kontrollü çalışmasında, HCQ grubunda kontrol grubuna göre ateş ve öksürük şikayetlerinin gerileme zamanının anlamlı şekilde daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Orta şiddette kliniği olan hastaların dahil olması ve hasta sayısının az olması, bu çalışmanın kısıtlayıcı yönleridir. Yakın zamanda New York' da bir hastanede yaklaşık 1400 hastanın dahil edildiği gözlemsel bir çalışmada, HCQ kullanımı ($n=811$) entübasyona gidiş ya da mortalite için yüksek risk olarak belirtilmiş. Fakat HCQ grubuna dahil edilenlerin daha yaşlı, komorbidite oranlarının daha yüksek ve ağır hastalık tablosunda olması ile ilişkili olduğu düşünülerek, bu karıştırıcı faktörler eşitledikten sonra yapılan analizlerde, HCQ ile entübasyona gidiş ya da mortalite arasında ilişki saptanmamış (6). Fransa'da Gautret ve arkadaşlarının (7), 36 olgunun dahil edildiği randomize olmayan çalışmasında, nazofarengial sürüntülerde PCR'ın negatifleşme oranını HCQ monoterapisinde %70, HCQ ve azitromisin kombinasyonunda ($n=6$) ise bu oranın %100 olduğunu belirtilmiş. Fakat bu çalışma metodolojisi nedeniyle eleştiri almıştır. Aynı çalışma ekibinin kontrol grubu olmayan diğer bir gözlemsel çalışmasında, yarısından fazlası asemptomatik ve hafif klinik seyirli olmak üzere, 80 doğrulanmış COVID-19 olgusuna 10 gün süre ile HCQ (8 saat ara ile 200 mg) ve azitromisin uygulanmış ve sonuçlar

değerlendirilmiştir. Olguların %83'ünde 7. günde, %93'ünde 8. günde nazofarengial sürüntüde PCR negatifleşmesi saptanmıştır (8).

Azitro ve HCQ beraber kullanımı bir çok rehberde olası yan etkileri ve tedavi başarısı üzerine katkısı net olmadığı için önerilmemektedir (Tablo1). Sonuç olarak HCQ dozunun belirlenmesi ve azitromisinle kombine kullanımının faydaları ya da zararlarını ortaya koymak için, randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Tedavi şeması:

HCQ dozu ile ilgili literatürde farklı çalışmalar olmakla birlikte 14 Nisan 2020 tarihinde yayınlanan Sağlık Bakanlığı Rehberi'nde doz aralıkları ve süresi şu şekilde belirlenmiştir. İlk gün 12 saat ara ile 400 mg tb oral ve sonrasında 4 gün 12 saat ara ile 200 mg tb olmak üzere, uygulama süresi 5 gündür. Ağır pnömoni olgularında bu süre 10 güne kadar uzatılabilir (3).

Oral alamayan hastalarda tabletin uygun koşullarda ezilerek kullanım için hazırlanması mümkündür. Ayrıca böbrek yetmezliğinde doz ayarı önerilmemektedir. Gebelik kategorisi C olmakla birlikte romatolojik hastalarda uzun yıllardır güvenle kullanımından dolayı Sağlık Bakanlığı Rehberi'nde gebelerde de tedavide ilk tercihtir.

Yan etkileri:

- Gastrointestinal sisteme ait şikayetler (bulantı, karın ağrısı, ishal)
- Kemik iliği süpresyonu
- Kardiyomyopati ve retinopati (uzun süre kullanımlarda ve doza bağımlı gelişir)
- Torsades de pointes (QT segmentinin uzaması): Özellikle azitromisin veya diğer QTc uzatan ilaçlarla kombine edilmesi durumunda risk artar (<https://www.acc.org/latestincardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-tohydroxychloroquine-azithromycin-treatment-forCOVID-19>)

Tedavi başlamadan bazal EKG görülmesi, HCQ uygulandıktan 3,5 saat sonra kontrol EKG ve sonrasında da günlük EKG ile izlemi önerilir.

FDA kardiyak aritmi riski nedeniyle ayaktan hastalarda kullanımı konusunda uyarılmıştır (FDA Drug Safety Communication, Nisan 2020).

Kontrendikasyonları:

Epilepsi ve porfiria hastalarında kontrendikedir.

Favipiravir

RNA virusları üzerine etkili bir nükleotid analogudur.

Etki mekanizması

Virusun RNA polimerazını inhibe ederek enfeksiyöz olmayan viral partiküllerin oluşmasına sebep olur.

Klinik verileri

Chen ve arkadaşlarının (9), 240 olguyu dahil ettikleri ilk açık etiketli randomize kontrollü çalışmalarında, bir gruba (n=116) favipiravir (birinci gün 2x1600 mg/gün, sonrasında 2x600 mg/gün, 10 gün) diğer gruba ise (n=120) giriş inhibitörü olan umifenovir (3 x200 mg/gün, 10 gün) tedavisi verilerek sonuçlar karşılaştırılmıştır. Tedavinin yedinci gününde yapılan değerlendirmede, klinik iyileşme açısından iki grup benzerken (favipiravir grubunda 71/116 hasta ve umifenoviri grubunda 62/120 hasta , p=0,1396), ateş ve öksürük şikayetlerinin gerilemesi favipiravir grubunda daha kısa sürede gerçekleşmiştir (p=0,0001).

Cai ve arkadaşlarının (10) Çin'de yaptıkları açık etiketli, non-randomize kontrollü çalışmalarında ise COVID-19 + 35 olguya favipiravir, 45 olguya da lopinavir/r tedavisi verilmiştir. Sonuç olarak, favipiravirin daha hızlı viral klirens ve radyolojik bulgulara daha yüksek iyileşme oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

ABD'de devam eden ve yazarların primer sonlanım için Ağustos 2020 tarihini verdikleri faz 2, açık etiketli, randomize (1:1) kontrollü

çok merkezli çalışmada favipiravir ve standart bakım alan 50 hastanın karşılaştırılması planlanmıştır (NCT04358549).

Tedavi şeması

Sağlık Bakanlığı'nın son olarak 14 Nisan 2020 tarihinde yayınlanan COVID-19 Tedavi Rehberi'nde favipiravir, ağır pnömonili olası/kesin olgularda, tek başına veya HCQ ile birlikte önerilmektedir. Ayrıca HCQ tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki 4 gün 2x600 mg/gün oral yolla olmak üzere 5 günlük tedavi şeklinde önerilmiştir.

Yan etkileri

Anemi, transaminaz yüksekliği, ürik asit yüksekliği

Kontrendikasyonları

Teratojenik, gebelikte kontrendikedir.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

2000 yılından beri HIV tedavisinde kullanılan bir antiretroviraldir. Lopinavir ve ritonavir, HIV-1 proteazını inhibe ederek enfeksiyöz olmayan immatür viral partiküllerin oluşumuna yol açan proteaz inhibitörleridir. Ritonavir, spesifik olarak lopinavir metabolizmasını azaltmak ve böylece serum lopinavir düzeylerini arttırmak için kullanılan bir CYP3A4 inhibitörüdür.

Etki mekanizması

Lopinavir virusun RNA polimerazını inhibe ederek RNA sentezini inhibe ederek etki göstermektedir.

Klinik verileri

Lopinavir'in bazı çalışmalarda hem SARS-CoV-1 hem de MERS-CoV' ye karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (11, 12). Bununla birlikte SARS-CoV-2 üzerine invitro olarak etkili olduğuna dair veri yoktur.

Cao ve arkadaşları (13), açık etiketli, randomize kontrollü çalışmalarında, 99 olguya LPV/r (2 x 400/100 mg/gün oral, 14 gün), 100 olguya da standart sağlık bakımı verilmiştir. Klinik iyileşme süreleri, mortalite ve viral klirens açısından iki grubun benzer olduğu, ayrıca LPV/r alan grupta yan etkilerin daha fazla olduğu belirtilmiştir.

IDSAnın COVID-19 kılavuzu; LPV/r' in sadece klinik çalışma amaçlı kullanılmasını, COVID-19'lu hastaların tedavisinde LPV/r ve diğer HIV-1 proteaz inhibitörlerinin tedavideki yerini belirlemek için klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.

Tedavi şeması

Sağlık Bakanlığı'nın son olarak 14 Nisan 2020 tarihinde yayınlanan rehberinde; LPV/r (2 x 400/100mg oral, 10-14 gün) COVID-19 kesin tanısı olan gebelerde HCQ'è alternatif ilaç olarak yer almaktadır. Fakat gebelerde komplike olmayan doğrulanmış olgularda tedavisiz izlem seçeneğinin düşünülmesi, olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesi önermiştir.

Yan etkileri

Ritonavir güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olduğundan, ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır. Dislipidemi, pankreatit, hiperglisemi ve asteni yan etkileri arasında sayılabilir.

Kontrendikasyonları

LPV/r veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan kişilerde kontrendikedir.

Remdesivir

Remdesivirin invitro çalışmalarda SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği gösterilmiştir (2, 14). FDA tarafından remdesivir klinik çalışmalar ve acil kullanımlar için onaylamıştır.

Etki mekanizması

Remdesivir, adenosin trifosfat analoguna metabolize edildikten sonra etkisini gösteren, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek RNA transkripsiyonunun erken sonlandırılmasına neden olan, bir nükleotid ön ilaçtır.

Klinik verileri

Whang ve arkadaşları (2), remdesivirin invitro olarak SARS-CoV-2 üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, remdesivir ($EK_{50}=0,77$) ve CQ'nin ($EK_{50}=1,13$) favipiravire ($EK_{50}=61,88$) göre daha düşük dozlarda etkili olduğu ve remdesivir ve CQ'nin selektif indekslerinin (sırasıyla 129,87 ve 88,5) favipiravire (6,46) göre daha yüksek olmasından dolayı sitotoksosite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Whang ve arkadaşlarının (15), ağır COVID-19 kliniği olan olguların dahil edildiği randomize, çift-kör, plasebo kontrollü invivo etkinlik ve güvenlik çalışmasında plaseboya karşı bir üstünlüğü gösterilmemekle birlikte, çalışma vaka sayısının Wuhan'da azalmasından dolayı erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmaya alınan 237 COVID-19 hastasının değerlendirilmesinde, remdesivirin klinik iyileşme üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (NCT04257656). Aynı çalışma grubunun, 308 hafif ve orta COVID-19 kliniği olan olgunun dahil edilmesi planlanmış, randomize çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli etkinlik ve güvenlik çalışması devam etmektedir (NCT04252664).

ABD çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü hali hazırda devam eden başka bir çalışmanın ön sonuçlarında (COVID-19+ 1063 hasta), remdesivirin plaseboya göre mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı ($p = 0.059$), fakat iyileşme süresini kısalttığı (% 31 azalttığı, p

<0.001) bildirilmiştir (16) (NCT04280705). National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) yürüttüğü, faz 3 randomize, çift-kör, plasebo kontrollü etkinlik ve güvenlik çalışması primer sonlanım zamanı 2023 yılı olarak planlanmıştır (NCT04280705).

Tedavi şeması

İlk gün 200 mg yükleme sonrasında 100 mg 4 gün süre ile, klinik yanıt alınamaması durumunda tedavinin 10 güne uzatılması önerilmektedir. Tedavi infüzyon şeklinde uygulanır

Yan etkileri ve kontrendikasyonları

Hipotansiyon, bulantı ve kusma gibi infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, transaminaz yüksekliği. Remdesivir preparatının içindeki bir maddeye karşı aşırı duyarlılık olması durumunda kontrendikedir.

Tocilizumab

Romatoid artrit tedavisinde onayı olan ilacın son yıllarda CAR T (chimeric antigen receptor T-cell) tedavisi alan kanser hastalarında gelişen sitokin fırtınasında da kullanımı onaylanmıştır (17). COVID-19 olgularında gelişen makrofaj aktivasyon sendromunun tedavisinde, endikasyon dışı kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.

Etki mekanizması

İnterlökin-6 reseptörlerini inhibe eden bir monoklonal antikordur.

COVID-19 olgularının izleminde, viral enfeksiyonun tetiklediği, sitokin fırtınası ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize sekonder hemofagositik lenfositik sendrom (SHLH) olarak adlandırılan mortalitesi yüksek tabloda kullanılabilmektedir.

Klinik verileri

Çin'de henüz ön sonuçları yayınlanmış, hakem değerlendirmesi yapılmamış 21 olgunun incelendiği çalışmada tocilizumab sonrası hızlı ateş yanıtı, CRP'de düşüş ve radyolojik bulgulara gerileme gözlenmiştir.

COVID-19 tedavisinde kısa süreli kullanılacak olsa da, nötropeni ve transaminaz yüksekliği gibi istenmeyen yan etkileri olan IL6 inhibitörlerinin, etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Birçok ülkede hali hazırda devam eden klinik çalışmalar mevcuttur (<https://www.COVID-trials.org>).

Tedavi şeması

İlk doz 400 mg (4-8 mg/kg) IV olarak uygulandıktan sonra, klinik yanıt alınamaması durumunda 12-48 saat sonra doz tekrarlanabilir fakat toplam dozun 800 mg geçmemesi gerekmektedir (18). Uygulandıktan sonra yaklaşık 4 hafta etkisi devam eder (19).

Yan etkileri

Barsak perforasyonu, transaminaz yüksekliği, HBV reaktivasyonu, tüberküloz reaktivasyonu, invaziv mantar enfeksiyonu sayılabilir.

Kontrendikasyonları

Mutlak nötrofil sayısı <500 cells/mm³, PLT sayısı 50,000/mm³, aktif hepatit tablosunda ve divertikülit varlığında kullanılmamalıdır.

Anakinra

IL-1 beta inhibitörleri, sistemik juvenil idiyopatik artrit ve bununla ilişkili makrofaj aktivasyon sendromu olarak adlandırılan bir sitokin aktivasyon sendromu için onaylanmıştır (20). Yarı ömrünün kısa olması olası yan etkilerin yönetimi açısından avantaj sağlamaktadır.

Etki mekanizması

Anakinra insan rekombinant reseptör antagonistidir. IL-1 alfa ve IL-1 beta bağlanmak için IL-1 ile yarışır. Subkutan uygulandığında 4-6 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir. Buna karşılık hastanede yatan hastalarda endikasyon dışı IV uygulanması durumunda yarı ömrü ~ 2 saattir (21).

Klinik veriler

Anakinra ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar hali hazırda devam etmekle birlikte küçük vaka serilerinde gözlemsel çalışmalar mevcuttur. Italya'da retrospektif olarak yapılan bir çalışmada yüksek doz anakinra (5 mg / kg IV tek doz) tedavisi alan 29 COVID-19 + hastanın 21. günde % 72' sinin solunum fonksiyonlarında iyileşme olurken, % 10' u hayatını kaybettiği bildirilmiştir (21).

Tedavi şeması

2X100 mg veya 4x100 mg olarak subkutan (veya IV, etiket dışı) olarak uygulanır, süre hastanın kliniğine göre belirlenir.

Yan etki

Subkutan uygulamalarda enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, baş ağrısı, GİS rahatsızlıkları, artralji, hepatit, nötropeni ve enfeksiyon riskinde artma gibi istenmeyen etkiler olabilir.

Tablo 1: Türkiye ve bazı ülkelerin tedavi şemaları

Hastalığın ağırlığı	Türkiye*	ABD**	Çin***
Asemptomatik ya da ^a Hafif pnömoni	HCQ±AZM ^b	Tedavi önerisi yok	Tedavi önerisi yok
^c Ağır pnömoni	FAV ve/veya HCQ±AZM ^d	^c HCQ/Q	LPV/r+ARB/CQ
Kritik Hasta -ARDS -MAS	FAV ve/veya HQ±AZM± TOC±konvelesan plazma	RDV±HCQ/Q± IL-6 inh /IL-1 inh/ IVIG/ konvelesan plazma	FAV/DRV-c kortikosteroid

HCQ: Hidroksiklorokin, CQ: Klorokin, AZM: Azitromisin, FAV: Favipiravir, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, ARB: Arbidol, RDV: Remdesivir, TOC: Tocilizumab, DRV-c: Darunavir/cobisitat, ARDS: Acute respiratory distress syndrome, MAS: Makrofaq aktivasyon sendromu

^a Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı <22/dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi % 93 üzerinde olan, altta yatan ko-morbiditesi olmayan, <50 yaş, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/µl veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayanlar ve PA-AC grafisinde veya toraks BT'sinde hafif pnömoni bulgusu olanlar

^b Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi> % 90 olanlar

^c Takipnesi olup (≥ 30 /dakika), oda havasında SpO2 düzeyi <% 90 olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

^d HCQ tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda FAV eklenmeli ve HCQ 10 güne tamamlanmalıdır

^e Klinik çalışmalar kapsamında öneri bulunmaktadır

*https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file

**<https://COVID-19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>

***<https://www.alnap.org/help-library/handbook-of-COVID-19-prevention-and-treatment>

KAYNAKLAR

1. Plantone D, Koudriavtseva TJCdi. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. 2018;38(8):653-71.
2. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research. 2020;30(3):269-71.
3. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2020.
4. Frie K, Gbinigie OJBO. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review.
5. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020.
6. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. 2020.
7. 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. International journal of antimicrobial agents. 2020;105949.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel medicine and infectious disease. 2020;34:101663.
9. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. 2020:2020.03.17.20037432.
10. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. 2020.
11. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. 2014;58(8):4875-84.
12. Chu C, Cheng V, Hung I, Wong M, Chan K, Chan K, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. 2004;59(3):252-6.
13. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. 2020.

14. Ko W-C, Rolain J-M, Lee N-Y, Chen P-L, Huang C-T, Lee P-I, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. 2020.
15. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. 2020.
16. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report. 2020.
17. Brudno JN, Kochenderfer JNJB. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. 2019;34:45-55.
18. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2020;117(20):10970-5.
19. Burke R, White N. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs.
20. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. The New England journal of medicine. 2012;367(25):2396-406.
21. Granowitz EV, Porat R, Mier JW, Pribble JP, Stiles DM, Bloedow DC, et al. Pharmacokinetics, safety and immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans. Cytokine. 1992;4(5):353-60.

COVID-19 VİRÜSÜNÜN ÜST SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI VE BULGULARIN HASTALIK TANISINDAKİ YERİ

Doç. Dr. Remzi DOĞAN, Prof. Dr. Fadlullah AKSOY,
Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı
Fatih, İstanbul*

Genel Bilgiler

SARS-CoV-2; insan RNA korona virüsünün yeni bir üyesidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Virüslerin Taksonomisi Komitesi (ICTV) son zamanlarda SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalığı, Koronavirüs Hastalık 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı (1). COVID-19 vakaları, Wuhan ve Hubei eyaletinde hızla arttı ve buradan dünyaya kolayca yayıldı. Klinik kanıtlar bu virüsün insandan insana bulaşabildiğini göstermektedir (2). Çin dışında da bu vakalar hem primer hem de sekonder olarak birçok ülke ve bölgede görülmüştür. WHO; 11 Mart 2020'de COVID-19 salgınını, pandemi olarak ilan etmiştir (3).

İnsan SARS-CoV-2 virüsünün, yarasaların koronavirüsü ile % 96,2 oranında genomik benzerlik gösterdiği ve nükleotid diziliminin yaklaşık %80'inin orijinal SARS epidemik virüsüne benzediği gösterilmiştir (4). Bu yeni virüs ile ilgili erken dönem bilgilere dayanarak, SARS-CoV-2'nin yüzyılın üçüncü zoonotik insan koronavirüsünü temsil ettiği düşünülmektedir (5).

Virüs; enfekte bir kişinin hapsirirken, ortama saçtığı damlacıkların solunum yoluyla alınması sonrası bireyler arasında bulaşır. Bulaş, daha çok öksürme, konuşma ve kısa mesafe maruziyeti ile oluşmaktadır. Önemli bir diğer bulaş yolu da temas maruziyetidir. Temas, COVID-19 olan bir kişiyle doğrudan temasla olabileceği gibi SARS-CoV-2 ile

kontamine olmuş yüzeylerle temas edildikten sonra ellerin burun boşluğu, ağız boşluğu veya gözlere temasıyla oluşabilmektedir (6). Virüsün oro-fekal bulaşması muhtemelen mümkündür. Temas izolasyonunu sağlamak için, enfekte ve enfekte olmayan iki kişi arasında, iki metre mesafenin enfeksiyonu önlemek için yeterli olduğu bildirilmektedir (7). Van Doremalen ve ark. nın deneysel çalışmasında SARS-CoV-2'nin aerosollerde 3 saat yaşayabildiğini bildirmişlerdir (8). SARS-CoV-2 plastikte 72 saate kadar, paslanmaz çelik ve bakır üzerinde 4 saat, karton üzerinde 24 saat canlı kalabilir (8).

Virüsün yayılma kapasitesi, temel üreme katsayısı veya R_0 olarak adlandırılan bir sistemle değerlendirilir. COVID-19'in R_0 değeri güvenli tahminlere göre günümüzde 1,4-2,5 arasında iken epideminin başında bu değer 2,2-3,7 arasında idi. COVID-19 epidemisinin son zamanlarında R_0 değeri 0,67-1,23 arasındadır. Buna karşılık MERS virüsünün R_0 değeri daha düşüktür (0,29-0,80) (9). COVID-19'un, SARS'a göre daha kolay yayıldığı görülmektedir.

128

COVID-19'un inkübasyon periyodu kesin olmamakla birlikte SARS-CoV-2'e maruziyetten sonraki 14 gün boyunca olduğu düşünülmektedir. Ancak çoğunlukla enfekte olduktan 4-5 gün sonra (2-7 gün arasında değişmektedir) COVID-19 hastalarının çoğunda klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır (10,11). COVID-19, latent dönemde bile bulaşıcı olabilmektedir. Bu nedenle COVID-19 klinik semptomlarının ortaya çıkmasından önce de hastalar virüsü başkalarına bulaştırabilir (6).

COVID-19 tanısında en güncel yöntem olarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılmaktadır. SARS-CoV-2'nin belirlenmesi için nazofarengeal ve orofarengeal bölgelerden alınan sürüntülerden RT-PCR incelemesi yapılır (12). Bu testlerin büyük çoğunluğunda yüksek oranda yalancı negatiflik rapor edilmiştir. Bu yalancı negatiflik düzeyinden sürüntü alınmasındaki teknik yetersizlikler de neden olabilir. KBB hekimi olan yazarlar, COVID-19 PCR testi için sürüntü alınmasının etkinliği konusunda aşağıdaki önerilerde bulunmaktadır:

COVID-19 için yapılan testler, sıklıkla kişi semptomatik veya asemptomatik olsa bile negatif sonuçlanabilmektedir. Bunun önemli nedenlerinden biri kültür materyalinin alınmasındaki teknik zorluklar ve başarısızlıklardır. Virüsün en yoğun olarak kolonize olduğu yer nazofarenks bölgesidir. Nazal yolla nazofarenksden kültür alınması kolay bir işlem değildir. Bu işlem sırasında hasta bir miktar acı çeker ve rahatsız olur. Ayrıca bu kültür için örnek alma işlemi, kültür çubuğunun sırasıyla her iki burun deliğinden nazofarenkse kadar ilerletilmesi ile alınmaktadır. Her iki burun deliğinin kullanılarak ulaşılmak istenen yer, aslında aynı bölgedir. Birçok insanda burun içindeki septum deviasyonu nedeniyle burnunun bir tarafı, diğerinden daha dardır. Ayrıca, nazal siklus denilen fizyolojik refleks nedeniyle burun boşluğundaki inferior konkalar dinamik bir yapıya sahiptir. Burnun her iki tarafındaki toplam burun açıklığı genellikle sabit seyrettiği halde inferior konkalar münavebeli olarak saatler içerisinde yavaş yavaş konjesyon ve dekonjesyona uğrayarak büyür ve küçülürler. Normalde burun tıkanıklığı hissedilmesine rağmen her iki burundan geçen hava ve burnun iç genişliği, bahsi geçen nazal siklus sayesinde zaman içerisinde farklılıklar gösterir.

Bu iki durumu dikkate alarak kültür için örnek alınacak hastaya, başparmağının içteki yumuşak tarafı ile burun deliklerini sırasıyla hafifçe kapatarak diğer burun deliğinden nasıl nefes aldığı, böylece hangi burun deliğinden daha rahat nefes alabildiği sorulmalıdır. Hastanın ifadesine göre daha rahat nefes aldığı taraftaki burun deliği yoluyla, kültür çubuğu nazofarenkse ilerletilmelidir. Kolaylıkla nazofarenkse ulaşıp burada kültür çubuğu biraz çevrilerek yeterli materyal güvenle ve olabildiğince acıtmadan alınabilir. Ayrıca dar olan diğer taraftan zaten aynı bölgeye ulaşma çabasıyla hastaya acı verecek ve zaten başarısızlığa aday bir kültür alma işlemi anlamsız olacaktır.

Oral yolla orofarenksin posterior duvarından da kültür alınabilir, ancak virüs nazofarenkste daha yoğun bulunması nedeniyle teşhis için daha önemlidir. Nazofarengeal kültür materyalinin alınmasında

diğer bir önemli konu, hastanın kafasını ekstansiyona getirmeden burun ucunu sol elin başparmağı ile hafifçe yukarı doğru kaldırırken kültür çubuğunun burun tabanına paralel olacak şekilde 9-10 cm kadar ilerletilmesi ve nazofarenks arka duvarına temas ettirilmesidir.

Bu önerilere uyularak sürüntü örneği alındığı takdirde, PCR testi için yeterli materyal temini güvenli, etkin bir şekilde alınabildiği gibi hastayı rahatsız etmediği veya minimal düzeyde rahatsız edildiği görülebilecektir. Bu arada hasta güvenliği ve çalışan güvenliği açısından, sürüntü örneğini alacak kişilerin mutlaka kişisel koruyucu ekipmanları kullanması gerekmektedir.

RT- PCR sonuçları viral RNA dizilerindeki değişikliklerden veya hastalığın doğal süreci boyunca farklı anatomik bölgelerdeki viral yüklerden etkilenebilir (12). Tahminlere göre gerçek COVID-19 vakalarına yapılan ilk testte yalancı pozitiflik oranı %30-50 arasındadır (12). Ai ve ark. nın 1014 COVID-19 hastası ile yaptıkları çalışmada sürüntünün pozitif çıkma olasılığı %59 iken BTnin tanı için sensitivitesi çok daha yüksek olduğunu saptamışlardır (13). Şüpheli COVID-19 olgularının tanısı için laboratuvar bulgularından çok klinik tanı daha önemlidir.

KBB Klinik Bulguları

Pandemi şeklinde bütün dünyaya yayılan ve tüm insanlığı etkileyen COVID-19 ile ilgili veriler hala kısıtlıdır. Literatürdeki birçok çalışma, virüsün ilk görüldüğü Çin kaynaklıdır. Virüsün etki ettiği diğer ülkelerdeki veriler ise daha kısıtlı olup daha çok klinik gözlem ve ülkelerin sağlık birimlerinin görüşleri şeklindedir. Yayımlanan en büyük seri 11 Şubat 2020'de güncellenmiş olup bu seriye 72.314 vaka dahil edilmiştir(1). Chinese Center for Disease Control and Prevention bu serisinde hastaların %80'inde semptomların hafif seyrettiği belirtilmiştir (1). Bu çalışmada en sık görülen şikayetler öksürük ve ateş olsa da tüm başvuranlarda bu şikayetleri olmamaktadır (1). COVID-19 ile enfekte hastaların büyük kısmı ateş, öksürük ve

halsizlik ile başvurmaktadır (2). Şimdiye kadar yayınlanan çalışmalarda üst solunum yolu semptomlarının hastanın kliniğindeki yeri fazla önemsenmemiştir. Yüzelli hasta sayısından az vaka serileri dikkate alındığında boğaz ağrısı oranı %5 (14), %11 (15), ve %17,4 (16) olarak açıklanmıştır. Guan ve ark. nın 1099 COVID-19'lu hasta serisinde hastaların %13,9 unda ağrılı yutma şikayeti olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastaların %4,8 inde nazal konjesyon şikayeti rapor edilmiştir (2). COVID-19'a bağlı oluşan farenjitte, hastalığa özel tipik ve ayırt edici bir görünüm mevcut değildir. Chen ve ark. nın yaptıkları çalışmada da benzer şekilde vakaların %4'ünde nazal konjesyon şikayeti saptanmıştır (14). COVID-19, rinoreyi de içeren farengeal ve nazal şikayetlere yol açmaktadır (15). Aslında COVID-19'un tanısı orofarenks ve nazofarenksden alınan sürüntü ile yapılan RT-PCR ile konulur ki bu bilgi virüsün bu bölgelerde yüksek miktarda kolonize olduğunu göstermektedir (12).

Boğaz ağrısı, rinore, baş ağrısı, mide bulantısı ve ishal semptomları; ateş, öksürük ve halsizlik semptomlarına göre daha az görülür ve çoğunlukla hastalığın hafif veya orta formlarında gözlenirler (17-19). Öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, rinore, burun tıkanıklığı, boğaz tıkanıklığı, tonsiller bölgede ödem ve hiperemi, genişlemiş servikal lenf adenopati veya baş dönmesi KBB uzmanının COVID-19 hastalarını incelerken karşılaştığı semptomlardır (20).

Son zamanlarda COVID-19'un hiposmi, anosmi ve tat bozukluklarına yol açtığı bildirilmiştir (10). Almanya'da birkaç vaka tespit edilirken, Güney Kore'de enfekte olmuş bireylerin %30'unda hiposmi/anosmi geliştiği belirtilmiştir. Ayrıca COVID-19'un izole anosmi olarak da ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (21). Sadece anosmisi olan kişiler, COVID-19 tanısı için mevcut sık karşılaşılan kriterleri (öksürük, ateş, nefes darlığı) karşılamadıkları için SARS-CoV-2'nin gizli taşıyıcıları olabilirler. Bu hastalar COVID-19'un hızlı yayılmasının kaynağı da olabilirler.

COVID-19 ile enfekte hastaların KBB bulgularının semptomatik yeri ile ilgili kısıtlı tartışmalar varken koku değişiklikleri üzerine tartışmalar ve çalışmalar devam etmektedir. İran'dan Dr.Ebrahim Razma, "Geçen ay, koku duyusunda azalma olan hasta sayısında ani, beklenmedik ve inanılmayacak şekilde artış gördüklerini" bildirmiştir. Bu artışın başlangıçta COVID-19'a karşı bulaşıcılığı engellemek için kullanılan kimyasallar ve dezenfeksiyon materyallerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (22). Ancak ilerleyen süreçte bu disfonksiyonun COVID-19'un nöral tutulumu ile ilişkili olabileceği düşünüülerek üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır.

Amerikan KBB Akademisi 22 Mart 2020 de anosmi ve tad alma problemleri olan hastalarda yapılan testlerde COVID-19'un pozitif sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Bu semptomların COVID-19 enfeksiyonunda ayırıcı tanıda eleme araçları listesinde olmasını önermişlerdir (23). Koku ve tad alma bozuklukları ile ilgili ilk anket çalışması İtalya'nın Milan şehrindeki Sacco Hastanesinde yapılmıştır. Ellidokuz hastanın %33,9'unda koku veya tad bozukluğunun biri, %18,6'sında ise her ikisi saptanmıştır (24). Viral enfeksiyonlar sonrasında %40'a varan oranda anosmi gelişmekte olup bu erişkinlerde tad kaybına yol açmaktadır (25). Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonunda enfekte hastalarda anosmi görülmesi sürpriz bir durum değildir.

Önceki çalışmalarda SARS-CoV-2'in burundaki olfaktör epitel yardımıyla beyine invaze olduğu ve farelerde nöronal ölümlere yol açtığı gösterilmiştir (26). Postviral olfaktör disfonksiyonu olan bir hastanın nazal akıntısında koronavirus 229E tespit edilmiştir (27). COVID-19, SARS-CoV-2 gibi ACE2 reseptörünü, hücre içine girmek için kullanmaktadır (28). Beyinde ACE2 reseptörlerinin glial hücrelerde ve nöronlarda bulunduğu saptanmıştır (28). Bu bilgiler anosmi ve tad alma bozukluğu ile ilgili viral etkileşimi belirtmekte olup COVID-19 ile ilişkisini ortaya koymak için ek çalışmalar gerekmektedir.

İngiltere KBB Derneği'nden Profesör Hopkins ve Kumar, COVID-19 pandemi sırasında yeni başlayan anosmi tedavisine, hastalığın

progresyonunu etkileyebileceği için oral kortikosteroidlerden kaçınılmasını önermişlerdir (21). Avrupa Rinoloji Derneği anosmi tedavisi için nazal kortikosteroidleri kullanmaktan kaçınmak gerektiğini belirtmişlerdir (29). Mevcut açıklamalara göre, 40 yaşın altındaki COVID-19 hastalarının, çoğunlukla sadece hiposmi / anosmi veya tat bozuklukları ile kendini gösterebileceği belirtilmiştir (21,22). Ani koku kaybı şikayeti gelişen hastalar SARS-Cov-2 varlığı açısından test edilmeli ve COVID-19 olan potansiyel bireyler olarak düşünülmelidir (30). Profesör Claire Hopkins, “Anosmisi dışında hiç bir semptomu olmayan herhangi bir yetişkin, 7 gün boyunca izolasyon kuralları çerçevesinde karantinaya alınarak, bu kişinin vektör olarak hareket etmesi engellenerek asemptomatik birey sayısını azaltabiliriz” açıklamasını yapmıştır (22). Anosmi ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi gösteren ve yakın zamanda açıklanan verilerde oranlar çok değişkendir (43-50). Bu nedenle bu konu ile ilgili ek çalışmalar gerekmektedir.

COVID-19 ile ilgili yapılan çalışmalardaki KBB bulguları Tablo 1’de özetlenmiştir (2,14-19,24,30,31,33-49).

Tablo 1: COVID-19 çalışmalarında KBB semptomları

[illegible]

KBB Hekiminin Hastaya Yaklaşımı

KBB uzmanları, SARS-CoV-2'nin ana rezervuarı olan üst solunum yolu ile uğraştıklarından, COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riski çok yüksektir. Avrupa Rinoloji Derneği'nin mevcut önerilerine göre, acil olmayan tüm KBB ameliyatları COVID-19 pandemisi nedeniyle ertelenmelidir (29). Acil cerrahi veya KBB konsültasyonu gerektiren hastalar için KBB uzmanı, FFP3 / N95 maske, tek kullanımlık ve sıvıya dayanıklı eldivenler, koruyucu elbise, gözlük veya tüm yüzü koruyan siperlik takmalıdır. Cerrahlara ameliyat sırasında çift eldiven kullanılması önerilmiştir (7). Acil KBB ameliyatı sırasında operasyon odasındaki personel sayısının minimum düzeyde tutulması önerilmektedir (7).

KBB acillerinin birinci sırasında gelen trakeostomi işlemi, viral yayılım riskinin yüksek olduğu bir müdahaledir. Halen, COVID-19 pandemisi sırasında, acil trakeostomi gerektiren her hasta, COVID-19 pozitif olarak düşünülmelidir. RT-PCR tanı testinin sonucunu beklerken ameliyatın geciktirilmesi hastanın ölmesine neden olabileceğinden sonucu beklemeden gerekli koruyucu ekipman ile işlem yapılmalıdır (50). Ancak dispnesi olan hastada trakeostomi işlemi olabildiğince ötelenmelidir. Potansiyel olarak geri dönüşümlü olan aralıklı dispne hastaları için trakeostomi yerine entübasyon yapılmalıdır (50). Bu durumlarda yüksek akışlı oksijen kullanımı da uygundur (50). Sürekli dispnesi olan bireyler için trakeostomi gereklidir (50). Endotrakeal tüp kafının, prosedür esnasında perfore edilmemesine son derece dikkat edilmelidir. Trakeada insizyon yapılırken ve trakeotomi tüpünün trakeaya yerleştirilmesi sırasında mekanik ventilasyona ara verilmelidir (50). Virüsün yayılmasını azaltmak için ısı ve nem değiştirici trakeotomiye hemen bağlanmalıdır ve ardından bağlantısı kesilmemelidir (50). Sistemin kesilmesi durumunda virüs kaynaklı alan kontaminasyon olasılığını en aza indirmek için nemlendirilmiş kapalı devrelerden kaçınılması önerilir (50). Ameliyattan sonra

trakeotomi tüpü hastanın COVID-19 durumu pozitif veya bilinmiyorsa değiştirilmez (50).

Fleksibl laringoskopi, KBB uzmanlarını COVID-19 enfeksiyonuna maruz bırakan bir başka aerosol üretici prosedürdür (51). Zorunlu olmadıkça yapılmamalıdır.

COVID-19 durumu bilinmeyen her hastanın tam donanımlı KBB uzmanı tarafından muayene edilmesi önerilir (51). Mümkünse, acil KBB konsültasyonu gerektirmeyen hastalara, özellikle kronik KBB hastalıkları için tedavi edilen hastalar ile telefonla iletişime geçilmelidir. KBB muayenesi gerektiren bireylerin polikliniğe girmeden önce vücut sıcaklıklarını ölçmek gerekmektedir (51). Ek olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonraki ilk birkaç gün içinde hastalar asemptomatik olabileceğinden, son seyahat durumları değerlendirilmelidir (51).

COVID-19 ile işitme kaybı arasında ilişkiyi gösteren bir çalışma mevcut değildir. Literatürde çok kısıtlı sayıda görüşler mevcuttur. Tayland'da yapılan bir çalışmada 88 COVID-19 hastanın birinde (%1,22) hastalıkla birlikte tesadüfi olarak sensorinöral işitme kaybı saptanmıştır. Bu yaşlı hastaya standart solunum bakımı uygulanmış ve hastanın iyileştiği ifade edilmiştir. Bu hastanın klinik semptomlarında iyileşme olmasına rağmen işitme kaybında her hangi düzelmenin olmadığı belirtilmiştir (52). Wege ve ark. nın çalışmasında koronoavirüs enfeksiyonunun beyin sapını tuttuğu gösterilmiştir (53). Bu nedenle koronavirüs nöroodituar bir soruna neden olabilir (52). Bu vaka COVID-19 ile birlikte işitme kaybının görüldüğü ilk vakadır (52).

Birçok romatolojik hastalıkta uzun yıllardan beri kullanılan hidrosiklorokin COVID-19 tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidrosiklorokin retinopati dışında sensorinöral işitme kaybı, tinnitus, dengesizlik ve kokleovestibular belirtiler oluşturabildiği gösterilmiştir (54). Ancak şimdiye kadar COVID-19 tedavisi kullanımı esnasında bu yan etkilerin görülsebildiğine dair bir bulgu yoktur. Bunun kullanım süresine bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Zira romatolojik hastalıklarda çok uzun süreler boyunca kullanılmasına

rağmen COVID-19 tedavisinde kullanım süresi ortalama 1 hafta civarındadır.

Pandemi sürecinde karşılaşılan bir diğer işitme sorunu da kişisel koruyucu ekipmanın neden olduğu problemlerdir. Trecca ve ark. nın çalışmasında, salgın sürecinde İtalya'daki işitme bozukluğu olan özellikle yaşlı hastaların kişisel koruyucu ekipman giyen sağlık personeli ile anlama ve iletişim kurma sorunları yaşadıkları belirtilmiştir. Yüz maskesi kullanan sağlık personelinin, işitme kayıplı hastaları iki nedenle anlamayabilir (55). Biri maskenin akustik iletimi azaltması, diğeri ise karşı tarafın dudak okumasını önlemesidir (56). Ayrıca maske kullanımı, işitme cihazı ve koklear implant kullanan hastalar için zordur (4). Bu problemleri çözmek için birçok yöntem (konuşmadan metne mobil uygulamalar, yazılı komut dosyaları, ağzın üzerinde plastik panelli maskeler vb.) uluslararası kullanımda denenmektedir (57). Ancak bu konu ile ilgili ek çözümlere ihtiyaç duyulmaktadır.

136

COVID-19 ile vertigo/dizziness arasındaki ilişki ile ilgili literatürde kısıtlı bilgiler mevcut olup, Cui ve ark. nın Wuhan merkezli çalışmasında bir vakada dizziness ve tinnitus saptamışlardır. Tedavisinde Betahistin verilerek tamamiyle iyileştiği belirtmişlerdir (58). Song ve ark. nın çalışmasında da hastaların %16'sında dizziness görüldüğü belirtilmiştir (39). Mao ve ark. nın çalışmasında da COVID-19 ile enfekte hastalarda %16,8 oranında dizziness görüldüğü, bunun virüsün santral sinir sistemi tutulumuna bağlı bulgularından olduğunu belirtilmişlerdir (59). Periferik vertigo ve COVID-19 ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Öneriler (20,50,51,60,61).

- Pandeminin yoğun olduğu dönemde tüm endoskopiler morbiditeyi azaltmak için ertelenmelidir.
- Korunma için yüz koruyucu, FFP3/N95 maske ve kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır.

- Hastaların hapsirme ve öksürük refleksi azalması için nazal kavite ve farengeal mukozaları anestezi ile uyuşturulmalıdır.
- Hava yolu yayılımını minimize etmek için sprey yerine jel formatında topikal anestezikler kullanılmalıdır.
- Öksürük ve hapsirme durumunu azaltmak için en küçük çapta endoskop kullanılmalıdır.
- Hava yolu ile ilgili tüm elektif prosedürleri (tonsillektomi, mastoid turlama, sinüs cerrahisi ve diğer hava yolu problemleri) ertelemelidir.
- KBB ile ilgili semptomlar özellikle hafif ve orta şiddetli COVID-19 vakalarında nadir görülen semptomlar değildir, dikkate alınmalıdır.
- Üst solunum yolu semptomları, genç hastalarda ve genellikle hastalığın erken döneminde görülür. Şiddetli COVID-19'un gelişiminden önce görülebilirler.
- COVID-19'a bağlı oluşan farenjitte hastalığa özel tipik ve ayırt edici bir görünüm mevcut değildir.
- SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda en sık görülen KBB semptomları öksürük, özellikle boğaz kuruluğu, boğaz ağrısı ve nefes darlığıdır. Rinore, burun tıkanıklığı ve baş dönmesi diğer nadir semptomlardır.
- COVID-19, başka bir semptomun eşlik etmediği ani bir hiposmi veya anosmi olarak da ortaya çıkabilir. SARS-CoV-2 ile indüklenen hiposmi / anosmi iyileşen hastalarda haftalar içinde geri dönmektedir.
- KBB uzmanı, konsültasyon, klinik muayene, numune alma ve ameliyat sırasında üst solunum yolu ile uğraştığından SARS-CoV-2 ile enfekte olma riski taşır.
- COVID-19 pandemisi sırasında öksürük, boğaz ağrısı, nefes darlığı, hiposmi / anosmi ve hastalığın yoğun bulunduğu bölgeye seyahat öyküsü olan her şüpheli olgu, potansiyel COVID-19 vakası olarak düşünülmelidir.

- Koku kaybına yol açan mekanizmayı belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- COVID-19 pandemisi sırasında KBB ameliyatlarından önce hastalarda toraks BT çekilmesinin tartışılması gerektiğini düşünüyoruz. Özellikle RT-PCR testi negatif olan bireylerde anlamlı olabilir.
- SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında hastaların tümünde KBB semptomlarının neden görülmediğini analiz eden detaylı ek çalışmalar gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020. Apr 30;382(18):1708-1720.
3. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19—11-march-2020> accessed March 25th 2020.
4. Chen X, Yu B. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model. Glob Health Res Policy 2020; 5:7.
5. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. Viruses. 2020;12(2): E135.
6. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y (2020) The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. Mil Med Res 2020 Mar 13;7(1):11.
7. GOV.UK (2020) COVID-19: infection prevention and control. <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-corona-virus-infection-prevention-and-control>. Accessed 27March 2020
8. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020 Apr 16;382(16):1564-1567.
9. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Lancet. 2020;395(10225):689-697.

10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, et al. China Medical Treatment Expert Group for C. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
11. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, et al. Early Transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207.
12. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak [published online ahead of print 2020]. *J Med Virol.* 2020 Feb 25.
13. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology.* 2020 Feb 26;200642.
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395(10223):507-513.
15. Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, Xu W, Zhang C, Yu J, Jiang B, Cao H, Li L. Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in Jiangsu Province: a multicenter descriptive study. *Clin Infect Dis.* 2020 Feb 29;ciaa199.
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7;323(11):1061-1069.
17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395(10223):497-506.
18. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5;133(9):1025-1031.
19. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ (2020) Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020 Feb 19;368:m606.
20. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Apr 18.
21. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection (letter). *ENT UK website.* [https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss of sense of smell as marker of COVID.pdf](https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf) Accessed 21 March 2020
22. <https://en.radiofarda.com/a/loss-of-sense-of-smell-among-iranians-coinciding-with-coronavirus-epidemic/30478044.html> accessed March 25th 2020.

23. <https://www.entnet.org/content/aao-hns-anosmia-hyposmia-and-dysgeusiasymptoms-coronavirus-disease> accessed March 25th 2020.
24. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020. Mar 26;ciaa330.
25. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology* 2016; 56:1–30.
26. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008;82:7264–75
27. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007;117:272–7.
28. Mannan Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Nerosci* 2020; 11:995–8.
29. European Rhinologic Society (2020). <https://www.europeanrhinologicsociety.org/> Accessed March 2020
30. Team C-NIRS (2020) COVID-19, Australia: Epidemiology Report 7 (Reporting week ending 19:00 AEDT 14 March 2020). *Commun Dis Intell* 2018:44
- 140 31. COVID-19 National Emergency Response Center E, Case Management Team KCf-DC, Prevention. Early epidemiological and clinical characteristics of 28 cases of coronavirus disease in South Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2020;11(1):8–14.
32. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 May;47(5):1275-1280.
33. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb 19.
34. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 May;214(5):1072-1077.
35. Zhu W, Xie K, Lu H, Xu L, Zhou S, Fang. Initial clinical features of suspected Coronavirus Disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J Med Virol*. 2020 Mar 13.
36. Huang Y, Tu M, Wang S, Chen S, Zhou W, Chen D, Zhou L, Wang M, Zhao Y, Zeng W, Huang Q, Xu H, Liu Z, Guo L. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Feb 27;101606.

37. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020 Apr;80(4):388-393.
38. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ, Dong L, Ma X, Zhang HJ, Gao BL Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020 Apr;80(4):394-400.
39. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, Ling Y, Jiang Y, Shi Y. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 2020; 295(1):210-217.
40. Chang LM, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, Sharma L. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *Jama.* 2020 Feb 7;323(11):1092-1093.
41. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(9):2000178.
42. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020 May 11;35(18):e174.
43. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 May 4;49(1):26.
44. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020 Apr 1. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRx* 2020;xiv Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRx* 2020;xiv
45. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol.* 2020 Apr 10; e201127.
46. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, 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 Apr 6:1-11.
47. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Apr 12.

48. Kaye R, Chang CW, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Apr 28;194599820922992.
49. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, KhorramTousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Apr 17.
50. Harrison L Ramsden J, Winter S, Rocke J, Heward E. Guidance for surgical tracheostomy and tracheostomy tube change during the COVID-19 pandemic. <https://www.entuk.org/COVID-19> (19 Mar 2020).
51. Chan JYK, Wong EWY, Lam W. Practical aspects of otolaryngologic clinical services during the 2019 novel coronavirus epidemic: an experience in Hong Kong. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surgery.* 2020 Mar 20.
52. Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: A note [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. *Am J Otolaryngol.* 2020;102473.
53. Wege H, Watanabe R, ter Meulen V. Relapsing subacute demyelinating encephalomyelitis in rats during the course of coronavirus JHM infection. *J Neuroimmunol* 1984;6(5):325– 36. Aug.
54. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol.* 2007;26(11):1809-1810.
55. Trecca EMC, Gelardi M, Cassano M. COVID-19 and hearing difficulties [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *Am J Otolaryngol.* 2020;102496.
56. Brooks L. For the deaf or hard of hearing, face masks pose new challenge. *CNN* <https://edition.cnn.com/2020/04/02/opinions/deaf-hard-of-hearing-facemasks-brooks/index.html>; 2020, Accessed date: 2 April 2020.
57. West JS, Franck KH, Welling DB. Providing health care to patients with hearing loss during COVID-19 and physical distancing. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* April.2020
58. Cui C, Yao Q, Zhang D, et al. Approaching Otolaryngology Patients During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 May 12]. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;194599820926144.
59. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol.* 2020;e201127.
60. Lu D, Wang H, Yu R, Yang H, Zhao Y. Integrated infection control strategy to minimize nosocomial infection of corona virus disease 2019 among ENT healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2020 Apr;104(4):454-455.
61. Vukkadala N, Qian ZJ, Holsinger FC, Patel ZM, Rosenthal E. COVID-19 and the Otolaryngologist: Preliminary Evidence-Based Review. *Laryngoscope.* 2020 Mar 26.

COVID-19 AKCİĞER TUTULUMU ve ÖZELLİKLERİ

Dr. Hamza OGUN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ABD

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilen coronavirus disease-19 (COVID-19)'un kontrolü için akciğer tutulumun patofizyolojisinin anlaşılması gerekmektedir. Enfekte bir bireyle yakın temas sağlıklı bireylere bulaşa neden olur. Koronavirüs dış yüzeyindeki glikoprotein-spike protein aracılığı ile konakçı hücreye bağlanır ve hücre içine girer. Akciğer epitel hücreleri virüs için primer hedeftir.

KLİNİK BULGULAR

Hastalarda en sık rastlanan semptomlar; ateş, öksürük, nefes darlığı, tat ve koku duyusunda kayıp ve halsizliktir. Ancak bu semptomların sadece COVID-19'a spesifik olmadığı, diğer solunum yolu enfeksiyonları veya kronik akciğer hastalıklarının alevlenmeleri gibi tablolarla da ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Cao Y. ve ark. yapmış olduğu ve 31 çalışmayı içeren ve 46959 hastayı kapsayan meta-analizde hastaların %87.3'ünde ateş en sık semptom saptanmıştır. %58.1 hastada öksürük semptomu varken, %38.3'ünde ise nefes darlığı mevcuttur(1).

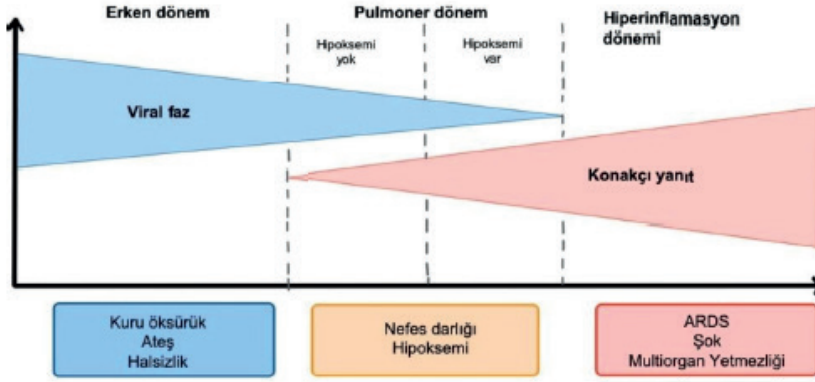
Solunum sistemi bulgularına göre hastalığı 4 ana başlıkta inceleyebiliriz(2). Bunlar;

- 1) Komplike olmayan hafif hastalık: Hastalarda genelde hafif semptomlar vardır. Nazal konjesyon, hafif kuru öksürük, halsizlik, eklem ağrıları ile seyreden formdur.

- 2) Orta şiddette pnömoni: Öksürük ve nefes darlığının olduğu ancak ağır pnömoni bulgularının olmadığı formdur.
- 3) Ağır şiddette pnömoni: İleri derecede nefes darlığının eşlik ettiği, takipne ($>30/\text{dak}$) ve hipoksemi (oda havasında $\text{SpO}_2 < \%90$) gözlenen formdur. Bu hastalarda; sepsis, ARDS, septik şok açısından dikkatli olunmalıdır ve yakın takip gerekmektedir.
- 4) Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS): Ağır ve bilateral pnömoni bulgularının olduğu (kardiyojenik ödem ile açıklanamayan akciğer radyolojisi), ve derin hipoksi ile seyreden formdur. PEEP 5 cm H₂O altında, Pao₂/Fio₂ oranına göre ağırlık belirlenir. Buna göre; Pao₂/Fio₂ oranı 200-300 arasında ise hafif, 100-200 arasında ise orta ve 100'ün altında ise ağır ARDS tanısı alır.

PATOGENEZ

ARDS; viral ve bakteriyel enfeksiyonlar sonrası görülebilen immunopatolojik bir olaydır. Benzer şekilde daha önceki koronavirüs enfeksiyonlarında da görülmüştür. Sitokin fırtınası; ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çok miktarda pro-inflamatuar sitokin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, vb.) ve kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, vb.) salınımıyla sonuçlanan, ARDS, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilen, yoğun ve kontrolsüz bir sistemik inflammatuar yanıttır(3,4). Wuhan'da yapılan ve COVID-19 nedeniyle ölmüş hastalarda anlamlı lökopeni (% 11.8), lenfopeni (% 77.6), trombositopeni (% 41.2), anemi (% 48.2), hipofibrinojenemi (% 22.4) ve hipoalbuminemi (% 78.8) bildirilmiştir(5). Figür 1'de SARS-Cov-2 enfeksiyonunda zaman içinde solunum sistemi üzerine etkisi verilmiştir. Patofizyolojik mekanizmayı daha iyi anlamak; hastalığın hangi evresinde hangi tedavileri vereceğimizi bilmemize ve aşı benzeri çalışmalara da ışık tutabilmeyi sağlayacaktır.



Figür 1: SARS-CoV-2 enfeksiyonunun zaman içerisinde solunum sistemi üzerinde seyri (2 Nolu kaynaktan alıntılanmıştır)

RADYOLOJİ

COVID-19'un akciğer tutulumunu radyolojik olarak göstermek önemlidir. Hastalığın tanısında PCR altın standart olarak değerlendirilse de sonucun bölgelere göre geç çıkması yapılmasındaki yetersizlik ve uygunsuzluk aynı zamanda yalancı negatiflik gösterebilmesi nedeniyle radyolojik görüntüleme çok yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır(6). Bununla beraber radyolojik yöntemlerin COVID-19 tanısında tarama testi olmadığı; tanı koyma ve hastalığın takibine yardımcı bir yöntem olarak kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Görüntülemede akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve bazı sınırlı merkezlerde toraks ultrasonografisi bu amaçla kullanılmaktadır.

Tüm pnömonilerde olduğu gibi COVID-19 pnömonisinde de ilk tercih edilecek radyolojik yöntem akciğer grafisidir. BT ye göre düşük doz radyasyon içermesi, cihazın kolay temizlenmesi ve yatan hastalarda takibin yapılması açısından önemli bir radyolojik tetkiktir. Ancak duyarlılığı BT ye göre düşüktür ve hastalığın erken dönemlerinde bulgu vermeyebilir. Yapılan çalışmalar akciğer grafisi duyarlılığını %30-60 olarak göstermektedir(7). İlerlemiş hastalık durumlarında, buzlu

cam görüntüsüne ek olarak konsolidasyon hatta plevral sıvı göğüs radyografilerinde bildirilmiştir (8,9).

Toraks BT hastalığın tanı ve izleminde önemli yer tutmaktadır. PCR ile toraks BT'nin hastalık tanısındaki duyarlılığı karşılaştıran çalışmalarda, BT'nin önemi gözlenmektedir(10,11). PCR testine bazı bölgelerde ulaşmada zorluk, sonuçların daha geç değerlendirilmesi, uygunsuz örnek alımı ve düşük viral yük olan hastaların negatif sonuçlarının olabilmesi sebebiyle BT tanıda ön plana çıkmaktadır.

TÜTÜN VE COVID-19

Tütün ve tütün ürünleri kullanımı başta akciğer kanseri olmak üzere diğer bir çok kansere sebep olmakta ayrıca kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi ağır sonuçlara yol açmaktadır. Sigara içenlerde enfeksiyona yatkınlık yaratan multifaktöriyel nedenler söz konusudur. Bu nedenler yapısal ve immunolojik değişiklikler şeklinde iki grupta toplanabilir. Yapısal değişiklikler; temel olarak peribronşial ve alveolar inflamasyon ve fibrozis, artmış mukozal geçirgenlik, mukosilyer klirenste azalma, solunum yolu epitelinde harabiyet şeklinde özetlenebilir(12). Sigara içmenin immun sistemi olumsuz etkilemesinin birkaç nedeni vardır. İlk olarak, sigara içmek CD4 hücrelerini azaltır ve B ve T lenfositlerin aktivitesini engeller. İkincisi, katekolaminlerin ve kortikosteroidlerin salgılanmasını destekleyen tütün ürünlerinde önemli bir bileşen olan nikotin, immun fonksiyonunu bozabilir ve vücudun enfeksiyonlarla mücadele yeteneğini baskılayabilir(13,14). ACE2 reseptörü, SARS-CoV-2'nin S proteininin bağlandığı insan vücut bölgesidir. ACE2, vazokonstriktör anjiyotensin II'yi vazoprotektif anjiyotensine dönüştürür. Yapılan çalışmalarda ACE2 reseptörünün sigara içenlerin havayollarında daha fazla miktarda saptanmıştır(15).

Çin'de erkeklerde sigara içme oranı erkeklerde %52.1 iken kadınlarda %2.7'dir. COVID-19 a bağlı ölüm oranları ise erkeklerde kadınlara göre iki katına yakındır(%4,7-%2.8)(16).

Sigara içimi ile COVID-19 şiddeti arasında belirgin bir ilişki vardır(17). Sigara içme öyküsü olan hastalarda COVID-19'un daha şiddetli hale geldiğinin detaylı mekanizmaları daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Ayrıca sigara dumanının SARS-CoV-2'nin yayılması üzerindeki etkisine dair daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, yayınlanan COVID-19 araştırma raporlarına göre, bu aşamada bile, sigara içenlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanmak için ciddi risk altında olduğu kabul edilebilir.

KOAH VE ASTIM

COVID-19 salgını mevcut tıbbi uygulamalarda değişikliklere sebep olmaktadır. Kaldı ki kimi tıbbi birimler telefon ya da elektronik haberleşme yolu ile hastaların sağlık durumlarını takip etmektedir. Astım tanısı ile takip edilen hastalar da enfeksiyona yakalanma endişesi ile bazen bu yollara başvurmaktadır ancak astım atağı hayatı tehdit edebilen bir sağlık sorunudur. Astımlı hastalar COVID-19'a yakalandığı zaman normal popülasyonla benzer seyre sahiptir. Unutulmamalıdır ki, COVID-19 alt solunum yolu enfeksiyonudur ve diğer viral enfeksiyonlar gibi astımın seyrini değiştirebilir.

Uzun süre yüksek doz sistemik steroid kullanımı enfeksiyon hastalıklarına yakalanmayı kolaylaştıran ve hastalık seyrini olumsuz etkileyen bir faktördür. Astım da ise sistemik steroid yerine inhaler steroidler tedavide daha ön plandadır. Astımlı hastaların mutlaka inhaler steroid tedavilerine ve kullanıyor iseler ek kontrol edici ilaçlarına da devam etmeleri gerektiği Global Initiative For Asthma tarafından duyurulmuştur. Astımı alevlenen hastaların rahatlatıcı ilaç tedavisinde enfeksiyon yayılma riskini arttırdığı için nebulizatör yerine ölçülü doz inhaler kullanılması önerilir.(18)

Nebulizer tedavilerin hastanın bulunduğu odada viral yükü artırdığı düşünülmektedir. Astım tedavisinde kullanılan inhaler tedavilerin incelendiği 39 çalışmayı inceleyen derlemede; nebulizatör ile uygulanan tedavilerin spacer aracılığı ile uygulanan ölçülü doz inhaler

tedavilere kıyasla daha etkili olmadığı gözlenmiştir(19). Astımlı hastaların yaklaşık %80'inde allejik rinit semptomları vardır. Rinit semptomları olan hastalar nazal steroid içeren tedavilerini kesmeleri önerilmemektedir(20).

KOAH), günümüzde ağır morbidite ve mortalite sonuçlarına neden olmaktadır. Pandeminin özellikle ilk dönemlerinde KOAH benzeri kronik hastalıkları olan vakaların daha ağır seyrettiği bildirilmiştir. Ancak önceki koronavirüs enfeksiyonlarında olduğu gibi (MERS-CoV, SARS-CoV), COVID-19 enfeksiyonun da KOAH'a neden olmadığı bildirilmiştir. KOAH'ı olan hasta COVID-19 enfeksiyonu ile başvurursa kortikosteridleri de içeren standart tedaviler önerilmektedir(21). Hastalara uygulana nebulizer tedaviler ya da non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavileri, aerosalleşmeyi artıracığı için özellikle sağlık çalışanları için risk oluşturabilmektedir(22). Bu bağlamda nebulizer tedaviler ve NIMV tedavisi alan hastaların odasına sağlık personeli uygun koruyucu ekipman ile girmeli ve NIMV cihazlarında viral filtreler bulunmalıdır. Yüksek akım oksijen tedavisi için ise 30 L/dk'nın altında akım hızı önerilmektedir(23).

BRONKOSKOPİ

COVID-19 testlerinin pozitiflik oranlarının araştırıldığı çalışmada bronkoalveolar lavaj sıvısı %93 ile diğer testlere göre en yüksek düzeyde saptanmıştır(24). Ancak aerosol üreten bir prosedür olan bronkoskopi, enfeksiyonun başkalarına bulaştırma potansiyeline sahiptir. Bunu göz önünde bulundurarak bronkoskopi uygulamaktan kaçınılmalıdır. Herhangi bir bronkoskopik prosedür programlanmadan önce geniş tarama protokolü izlenmelidir. Hastalara COVID-19 bölgelerine seyahat öyküsü, semptomlar ve temaslar sorulmalıdır. İşlem esnasında N95 maske, eldiven, önlük, koruyucu yüz maskesi ve elektrikli hava

temizleme cihazlarının bulunması önerilmektedir(25). Tablo 1’de aciliyet durumuna göre bronkoskopi prosedürleri gösterilmiştir.

Tablo 1: Aciliyet Durumuna Göre Bronkoskopi Endikasyonları (25 nolu kaynaktan alıntılanmıştır)

Acil Endikasyonlar	Yarı Acil Endikasyonlar	Acil Olmayan Endikasyonlar
Ağır veya orta derecede ağırlıkta semptomatik trakeal ya da bronşiyal stenoz	Akciğer kanseri şüphesi	Hafif seyirli bronşiyal ya da trakeal stenoz, trakeobronkomalazi değerlendirilmesi
Semptomatik hava yolu tıkanıklığı (kitle ya da mukus tıkacı)	Kanser şüphesi olan mediastenal ya da hiler lenfodanopati	Mukus temizliği ve kronik öksürük
Massif hemoptizi	Total akciğer lavajı	Acil tedaviye başlanması planlanan sarkoidoz şüphesi olan hastalar
Yer değiştirmiş stent	Yabancı cisim aspirasyonu	Kronik interstisyel akciğer hastalıkları
	Massif olmayan hemoptizi	Kronik enfeksiyonların saptanması
	İmmünitesi baskılanmış hastalarda akciğer enfeksiyon tespiti	Bronkoskopik akciğer hacmini azaltma prosedürleri ve bronşiyal termoplasti

KAYNAKLAR

1. Cao, Yinghao, et al. "Imaging and Clinical Features of Patients With 2019 Novel Coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis." *Journal of medical virology* (2020).
2. AG Kaya, A Kaya. "Klinik Yaklaşım: Solunum Sistemi."COVID-19: 49. Ankara Tıp. Ankara Üniversitesi Basımevi (2020).
3. EE Akpınar. "COVID-19'un Patogenezi."COVID-19 ve Akciğer: Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler'başlıklı ek sayısında derlemeyi: 109.
4. Zhe Xu, Lei Shi, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–22.
5. Du, Yingzhen, et al. "Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study." *American journal of respiratory and critical care medicine* ja (2020).
6. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology* 2020;295:22–23.
7. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radio-logy: Car-diothoracic Imaging* 2020;2:e200028.
8. Chen N, Zhou M, Dong X et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395(10223):507–513
9. Zhu N, Zhang DY, Wang WL et al (2020) A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
10. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020: 200343.
11. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020: 200432.
12. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 1994;49:825–834.
13. Ouyang Y, Virasch N, Hao P et al. Suppression of human IL-1 β , IL-2, IFN- γ , and TNF- α production by cigarette smoke extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:280–7. doi: 10.1067/mai.2000.107751.
14. Nouri-Shirazi M, Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunology*. 2003;109:365–73. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01655.x.

15. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. medRxiv 2020; published online Feb 28. DOI:10.1101/2020.02.05.20020107
16. WHO. WHO: Geneva, 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
17. Komiya, Maki, and Koji Hasegawa. "Smoking Cessation as a Public Health Measure to Limit the Coronavirus Disease 2019 Pandemic." *European Cardiology Review* 15 (2020).
18. Global Initiatives for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020, www.ginasthma.org
19. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;9:CD000052.
20. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, et al. ARIA-MASK study group. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020;10.1111/all.14302.
21. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(21):2223–2231. doi:10.1001/jama.2013.5023
22. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7(4):e35797. doi:10.1371/journal.pone.0035797
23. Attaway, Amy A. Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* May 2020, ccc007; DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc007
24. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. Wenling Wang, Yanli Xu. *JAMA*.2020. Mar11
25. Wahidi, Momen M., et al. "The Use of Bronchoscopy during the COVID-19 Pandemic: CHEST/AABIP Guideline and Expert Panel Report." *Chest* (2020).

COVID-19 PANDEMİSİNDE ACİL YÖNETİMİ

Doç. Dr. Bedia GÜLEN

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye*

Yeni coronavirüs (COVID-19) 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktıktan sonra dünya son on yılların en zor bulaşıcı hastalıklarından biriyle mücadele etmek zorunda kalmıştır. COVID-19 pandemisi ile başa çıkmak için birçok ülkede büyük miktarda sağlık personeline, uygun sağlık tesisine ve ekipmanına ihtiyaç duyulmuştur. Pandemi öncesi dönemde zaten aşırı kalabalık acil servis sorunu var iken ve diğer viral salgınların olduğu zamanlarda ise bu sorunun katlanarak artma potansiyeline sahipken, COVID-19 pandemisi yeni stratejik tedbirler alınmasını gerektirmiştir. Çünkü acil servislerde sadece COVID-19 hastaları değil diğer acil sağlık hizmeti gereksinimi olan hastaların tedavi ve yönetimi devam etmektedir. Pandemi döneminde, COVID-19 dışı acil hastalarının enfeksiyon riskinden korunması sağlanarak multidisipliner bir yaklaşım ile tedavi ve yönetimini aksatmadan devam ettirebilmesi için acil servislerin yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.

1. Acil servis kalabalıklığını önlemek ve kapasitesini korumak

1.a.Ön Triaaj

COVID-19 pandemisi sırasında enfeksiyon maruziyet riskinin minimuma indirmek için hasta başvuru sayısını azaltmak ve acil servis iş akışını hızlandırmak gerekir. Bunun için en kabul gören yöntemlerin başında, kendisini acil hisseden hastanın öncelikle acil çağrı merkezlerini arayarak hastaneye başvurma gerekliliğinin ön değerlendirmeden geçirilmesidir. Eğer hastalar direkt hastaneye başvurmuş ise, acil

servise gereksiz hasta akışını sınırlandırmak, enfeksiyon riski olan hastaları belirlemek ve izole etmek için, acil servisin önünde görünür bir alana acil servisten bağımsız bir ön triaj kurulmalıdır. Ön triaj noktasında pandemi hastası ve pandemi hastası olmayan hastaların ayrımı sağlanmalıdır. Bu uygulama aynı zamanda acil servis ve hastane yatak kapasitesini korumak için de etkili bir yöntemdir. Ön triajda acil servisin normal triaj alanında olduğu gibi hastanın vital bulgularının alınabileceği ekipman ile donanımı sağlanmalıdır. Triaj ekibi kişisel koruyucu ekipmanları (önlük, tıbbi maske, gözlük ve yüz koruyucu siperlik) ile öncelikle kendilerini koruyarak hastaların triajını sağlamalıdır. Ayrıca solunum yolu hastalıkları pandemisi sırasında tıbbi maskesiz başvurmuş her hastaya öncelikle tıbbi maske takması sağlanmalıdır. Bu bağlamda, COVID-19 pandemisi sırasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'nde hastane dışında, acil servisin önünde ve poliklinik girişinin bitişiğinde her yönden hasta gelişini görebilecek özellikte üç tarafı şeffaf camla kaplı olan bir ön triaj alanı kuruldu (resim 1). Hastaneye endişe ile gelen hastaların öncelikle bu alanda ilk değerlendirilmeleri yapıldı. Sağlık Bakanlığı rehberinde de belirtildiği gibi ateş (37.3 C°) ya da ateş öyküsü, öksürük, solunum güçlüğü/nefes darlığı sorgulandı. Bunlar yok ise pandeminin ülkede görüldüğü ilk zamanlarda yurt dışı temas öyküsü önemliydi. Son 14 gün içinde pandemi hastası olabilecek kişilerle olan temasları sorgulanarak pandemi hastası olasılığı belirlendi. Yine acil servisin kapasitesini aşmaması için olası pandemi hastası olup, vital bulguları stabil olan hastalar acil servisin dışında oluşturulan COVID-19 polikliniğine yönlendirildi. Ancak vital bulguları ile stabil kabul edilemeyen (SatO₂ % 93>, takipneik (30/dk<), taşikardik) acil tıbbi desteğe ihtiyacı olan hastalar acil servisin içinde izole alana yönlendirilerek hızlı bir şekilde tıbbi müdahaleleri başlatıldı. Pandemi hastası sorgulamalarına uymayan ancak acil tıbbi tedavi ve yönetimi gereken hastalar ise acil servis içindeki triaja yönlendirildi.



Resim1: Ön triaj

2. Hastaları erken teşhis etme ve acil servisin yapılandırılması

155

Hem damlacık yolu ile hem de fomit yoluyla oldukça bulaştırmıcılık özelliğine sahip olan bir virüsle savaşta nazokomial bulaş riski en çok dikkat edilmesi gereken unsurlardan biridir. Büyük sağlık komplekslerinde bunun için en uygun yöntem pandemi hastalarının primer olarak tamamen ayrı bir hastanede sağlık hizmetlerinin verilmesidir. Tek bir acil serviste ise, pandemi hastasının yönetimi konusunda ortaya koyulmuş en iyi model olarak gösterilebilecek literatürde henüz bir klavuz yoktur. Ancak açık bir gerçek vardır ki, COVID-19 hastalarının değerlendirildiği kontamine alan, diğer acil hastaların tedavi ve yönetiminin devam ettiği kontamine olmayan alandan sınırları belirgin bir şekilde ayrı olmalıdır (resim 1-3).

2.a. Acil servis içinde triaj

Farklı şikayetlerle başvuran enfeksiyon riski altındaki hastaları erken tanımak, bu hastaları izole etmek, pandemi dışı şikayetlerle başvuran kritik hastaları belirleyebilmek ve uygun alana alınarak zamanında müdahalelerinin sağlanabilmesi için acil servis içinde pandemi öncesinde de olduğu gibi ayrı bir triaj gereklidir. Acil servise 112 komuta kontrol tarafından doğrudan ambulansla getirilen hastalar ve yine kendi araçları ile ön triaj alanına uğramadan başvuran hasta akımı kaçınılmazdır. Bununla birlikte, literatürde de gösterildiği gibi, gastrointestinal şikayetler gibi atipik semptomlarla başvuran hastalar ve asemptomatik taşıyıcıların da acil servislere başvurusu olacaktır. Dolayısıyla acil servis içindeki triaj alanı kontaminasyon riskini ve çapraz bulaş riskini azaltmak için oldukça önemli ikinci bir ayırtetme noktasıdır (şekil 1).

2.b. Ara değerlendirme alanı (Ilık Alan)

156

Acil servise triajdan yönlendirilen ve ambulans ile olası COVID-19 hastası olarak getirilen hastalar kontamine alana geçiş alanı olabilecek ara değerlendirme alanına alınmalıdır. Zira bütün solunum sıkıntısı, ateş, öksürük gibi şikayetleri olan hastalar COVID-19 hastası değildir. Bu alanda hayati bulguları stabil olan, acil solunum yolu desteği alma ihtiyacı olmayan tanışal tetkik araçlarından (kan tetkikleri, görüntüleme) sonra COVID-19 hastası/değil ayrımı yapılmalıdır. COVID-19 hastası kabul edilmeyen acil tıbbi tedavi ve yönetimi devam edecek hastalar COVID-19 dışı acillerin olduğu kontamine olmayan alana transfer edilmelidir. Eğer şüpheli ya da doğrulanmış yoğun bakım desteği gerekmeyen COVID-19 hastası ise orta riskli kontaminasyon alanına alınmalıdır. Bu alanlarda çalışan sağlık personeli kişisel koruyucu ekipmanı ile müdahalede bulunmalıdır. Ancak tanısı netleşmemiş acil servise gerek kendi imkanları ile gerekse ambulans ile gelen tüm kritik hastalar (COVID-19 hastası olasılığı nedeniyle) kişisel koruyucu ekipmanları ile tam koruyuculuk sağlanarak acil tıbbi müdahaleleri

(özellikle aerosol yayılımına neden olabilecek işlemler uygulanacaksa) yüksek riskli kontaminasyon alanında yapılmalıdır.



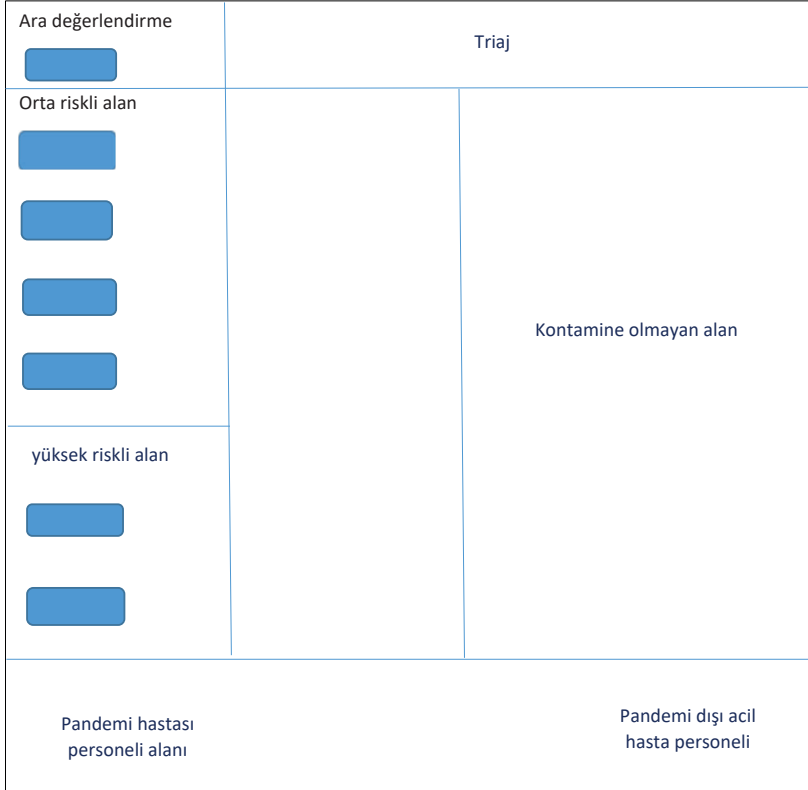
Resim 2: Kontamine alan

2.c. Kontamine alan (Sıcak alan)

Kontamine alan da kendi içinde orta riskli alan ve yüksek riskli alan olarak ayrılmalıdır. Orta riskli alanda COVID-19 tanısı şüpheli ya da doğrulanmış hayati bulguları stabil olan hastalar alınmalıdır.

Yüksek riskli alanda ise invaziv/noninvaziv havayolu prosedürleri uygulanması muhtemel olan, vital bulguları stabil olmayan yoğun bakım desteğine ihtiyacı olabilen hastalar alınmalıdır ki, sağlık personeli için yüksek bulaş riski olan alanlardır. Bu alanlar negatif basınçlı oda özelliğinde olmalı, buna imkan yok ise en az çift kapı ile diğer alanlardan ayrılmalıdır. Bu alan ayrı bir havalandırma sistemine sahip olmalıdır. Bu alanda çalışan sağlık personelinin kişisel koruyucu ekipmanları eksiksiz

bir şekilde prosedürlere uygun olmalı ve hazırlıkları için bağımsız bir alan ayrılmış olmalıdır (şekil 1).



Şekil 1: Acil servis yeniden düzenlenmesi örneği

2.d. Kontamine olmayan alan (Soğuk Alan)

Kontamine alandan tamamen ayrı bir girişi ve bekleme alanı olan bir yer olmalıdır. COVID-19 dışı aciller için acil tıbbi müdahale ve yönetim gereksinimi olan hastalar için ayrılmış alandır. Yine de solunum yolları şikayetleri dışında farklı semptom ve bulgularla başvuran hastalar da düşük olasılıklı COVID-19 hastası olabileceği unutulmamalıdır. Bu bakımdan bu alanda çalışan sağlık personeli cerrahi maskesi ile kendisini koruması gerekir.



Resim 3: Kontamine/kontamine olmayan alan ayrımı

3. COVID-19 pandemisinde acil servis personelinin yönetimi

159

Acil serviste çalışan personelinin (doktor, hemşire, temizlik görevlileri, güvenlik görevlileri, sekreterler ve hasta bakım hizmetlerinde yer alan görevli personellerin) COVID-19 epidemiyolojisi, bulaş yolları, korunma, tanı ve tedavisi konusunda en azından sorumlu olduğu alan kadar bilgi sahibi olmalıdır. Bunun için bilgilendirmeler, afişler, sosyal medya yolları ile bilgi güncellemeleri yapılmalıdır ve pandeminin akışı yönünde acil servis işleyişinde olan değişikliklerden haberdar olmalıdırlar.

COVID-19 hastalarının tedavi ve yönetimini sağlayan sağlık personeli ile diğer acil tıbbi müdahale gerektiren hastaların bakımını sağlayanlar aynı ortamda olmamalıdır. Bu uygulama salgının daha çok erken döneminde başlanmalıdır ki sağlık personeli içinde de yayılımın önünde geçilmelidir. Pandemi hastasının bakımını sağlayacak ekip önceden belirlenmelidir. Daha az vardiya ve daha uzun mesai saatleri şeklinde çalışma saatlerinin ayarlanması bulaş riskini azaltabilecek bir uygulamadır. Ayrıca immünite kazanmış personel var ise kontamine

alanda bu personellerin çalışmalarını sağlamak uygun olacaktır. Tabiki bu düzenlemeler esnek olmalı ve salgının akışına göre değişiklik sağlanabilmelidir.

4. Radyolojik görüntüleme hazırlığı ve hasta transferi

İdeal acil departmanları içinde acil radyolojik görüntüleme olanakları bulunmalıdır. Kritik hasta bakım alanında portabl X-ray görüntüleme imkanına sahip olunmalıdır. Radyoloji derneklerine göre COVID-19 gibi viral enfeksiyonlar için görüntüleme aracı olarak birinci tercih bilgisayarlı toraks tomografisidir. Bu hastaların tanısının erken belirlenebilmesi, acil servis iş akışının hızlanması ve kontaminasyon riskini mimuma indirebilmek için var ise bu olanak sağlanmalıdır. Bu tanısal işlem süreci içinde enfeksiyon kontrolüne, dezenfeksiyon kurallarına uygun bir şekilde hasta transportuna dikkat edilmelidir.

5. Sınırlamalar ve sonuç

Pandemi sırasındaki acil yönetimi, hastanenin kapasitesine, acil servisin boyutuna, personelin yeterliliğine, çevre hastane sayısına, bulunduğu çevredeki nüfusun yoğunluğuna, popülasyonda etkilenmiş kişi sayısına, hastalığın yayılımına göre değişiklik gösterebilir. COVID-19 pandemisi henüz son ayların sorunu olması nedeniyle, tedavi ve yönetiminde hala tartışmalar içerdiği için veriler sınırlıdır.

Acil servisler diğer afet durumlarında da olduğu gibi COVID-19 pandemisi sırasında sağlık hizmetlerinin ön cephesinde yer alan 7/24/365 gün hizmet veren birimlerdir. Sonuç olarak, artan hasta sayısını karşılama ve bulaştırmacılığı sınırlayarak acil tıbbi müdahaleleri yerinde ve zamanında yapabilmeyi sağlamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tess Whiteside, Erin Kane, Bandar Aljohani, Marya Alsamman, Ali Pourmand. Am J Emerg Med. 2020 Apr 15 doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.032
2. Cao Y, Li Q, Chen J, Guo X, et al (2020) Hospital Emergency Management Plan During the COVID-19 Epidemic. Acad Emerg Med. 2020 Apr;27(4):309-311. doi: 10.1111/acem.13951.
3. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi. https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file
4. American College of Emergency Physicians COVID-19 Field Guide. Preparing for Work. Erişim adres: <https://www.acep.org/corona/COVID-19-field-guide/cover-page/>
5. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection | American College of Radiology [internet]. [cited 2020 Mar 23]. Available from <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiographyand-CT-for-Suspected-COVID-19-Infection>.
6. Almulhim KN, Shesser R, Pourmand A, Whiteside T, Kane E. The relationship between staff teaming models and emergency department efficiency. The American Journal of Emergency Medicine [Internet] 2020;0(0) Mar 10 [cited 2020 Mar 30]. Available from: [https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757\(20\)30157-1/abstract](https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757(20)30157-1/abstract).
7. Novel coronavirus - SARS-CoV-2 - COVID-19- an update what emergency clinicians need to know.Pdf.Pdf [internet]. Google docs. [cited 2020 Mar 27]. Available from: https://drive.google.com/file/d/1c2sBW8SUBkNlwUaS68WMZ8ULxuXLRe8i/view?usp=drive_web&usp=embed_facebook.

COVID-19 ENFEKSİYONUN MİKROBİYOLOJİSİ

Prof. Dr. Mehmet Ziya DOYMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Bilge SÜMBÜL,
Dr. Emel AKBAŞ, Elif KARAASLAN, Arş. Gör. Nesibe ÇETİN,
Arş. Gör. Merve YAZICI

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve
Beykoz Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji Enstitüsü
İstanbul, Türkiye*

Giriş

Bu kısımda, önce koronavirüsler hakkında genel bir bilgi sağlandıktan sonra, şiddetli akut solunum yetmezliği 2 olarak adlandırılan enfeksiyona (COVID-19) neden olan ve SARS CoV-2 olarak adlandırılan virüse yönelik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılan testler detaylı olarak incelenecektir. Bu amaçla alınacak numuneler ve özellikleri konusunda gözden geçirilecektir. Daha sonra, klasik virolojik, moleküler ve serolojik yöntemlerden bahsedilecektir.

Koronavirüsler Hakkında Genel Bilgiler

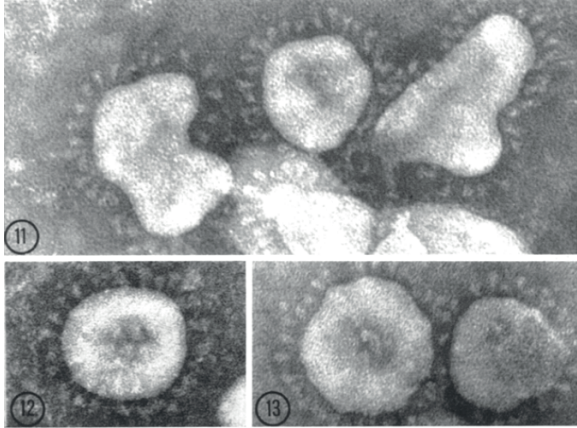
Koronavirüsler, hem insanlarda hem de yarasa, deve, kedi, köpek, koyun, keçi, sığır, pangolin ve misk kedileri gibi çeşitli hayvanlarda enfeksiyonlara neden olan büyük bir virüs ailesidir. Yirminci yüzyılın başlarından itibaren diğer hayvanlarda enfeksiyon yapan koronavirüsler tespit edilip yayınlanmış, ancak insanlardan, bu aileye mensup bir virüs tespit edilmemiştir. İlk olarak 1964 yılında June Almeida (Şekil 1) insan nazal salgılarından elde edilen numuneyi elektron mikroskopunda incelediğinde gözlemlediği taç benzeri yapıyla çevrili ve kanatlı enfeksiyöz bronşit virüsüne benzettiği virüsleri (Şekil 2) daha sonra koronavirüs olarak adlandırmıştır [1, 2].

İkibiniki yılında Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromuna (Severe Acute Respiratory Syndrome-SARS) neden olan SARS-CoV

ortaya çıkana kadar koronavirüsler, sadece hafif hastalıklarla ilişkili patojenler olarak kabul edilmekteydiler [3]. Genellikle solunum ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarına neden olmaktadır. Hatta rinovirüslerden sonra en yaygın sıklıkta nezle nedeni olarak tanınan virüslerdir. Genetik olarak dört ana cinse ayrılmaktadırlar: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus* [4].



Şekil 1: June Almeida 1963 yılında Toronto Ontario Kanser Enstitüsündeki laboratuvarında elektron mikroskopunda çalışırken (Getty Images).



Şekil 2: Nazal salgılardan elde edilen örnekte daha sonra Coronavirus olarak adlandırılan virüslerin transmission electron mikroskopik görüntüleri (Tyrrell ve June D. Almeida 1967'den alınmıştır).

Günümüzde tüm dünyayı etkisi altına alarak COVID-19 pandemisine sebep olan virüsün çeşitli kaynaklardan gelen sekansları ile yapılan filogenetik analizi, SARS-CoV-2'nin *Betacoronavirus* cinsine ait olduğunu göstermektedir [3]. SARS-CoV-2, bir dizi açık okuma çerçevesini (open reading frame, ORF) kodlayan pozitif polariteli tek sarmallı RNA genomuna sahip, zarflı bir virüstür. Virüs partikülleri, çapı 60 ile 140 nm arasında değişen polimorfik bir yapı özelliğini göstermektedir [5]. Yaklaşık 30 kb genomu bulunan bu virüse ait birçok proteinin fonksiyonu bilinmektedir. Viral genomun yaklaşık üçte ikisi 21.291 bç uzunluğundaki ORF 1a ve 1b replikaz/transkriptaz özelliğini gösteren poliproteini kodlamaktadır [6]. Ancak üst üste binen açık okuma çerçevelerinden dolayı bu bölgeden kodlanan viral proteazlar, poliproteinleri işleyerek 16 farklı yapısal olmayan proteinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır [6]. SARS-CoV-2 genomunda S, M, N ve E yapısal proteinlerini ifade eden dört gen bulunmaktadır. Viriyonda bol miktarda dimer yapıda M proteini vardır. M proteini nükleokapsite bağlanarak membran eğriliğinin korunmasına yardımcı olmaktadır [7]. E proteini iyon kanalı aktivitesine sahip olup, olgun virüs partikülünün oluşmasında önemli olduğu düşünülmektedir [8]. Fosforillenmiş N proteini pozitif polariteli viral RNA'ya büyük bir afinite ile bağlanmaktadır. Ayrıca, M proteini ve nsp3 ile etkileşime girerek viral genomun viral partiküllere paketlenmesine yardımcı olmaktadır [7]. Virüs yüzeyinde trimer olarak bulunan S proteini virüsün, hücre yüzeyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanmasına ve ardından endosomlara alınmasına aracılık eden bir sınıf I füzyon proteinidir. Konak hücreye ait furin proteaz, S proteinini S1 ve S2 olarak adlandırılan iki ayrı polipeptide bölerek, viral füzyonu tetiklemektedir. Böylece viral RNA sitozole salınmaktadır [8]. Negatif sarmallı genomik RNA'dan, viral proteinleri kodlayan ve her birinde genomun 5'-ucundan türetilmiş bir lider sekans içeren, bir dizi subgenomik mRNA kopyalanmaktadır. Bu, genom şablonunun bir bölümünden diğerine atlayan viral polimerazın dahil olduğu, genomun kesikli transkripsiyonunu sağlayan ve başka virüslerde

rastlanmayan benzersiz bir mekanizmadır. Bu kopyalama yeteneği yüksek rekombinasyona sebep olarak evrimsel gelişime ve türler arası enfeksiyonlarda koronavirüslerin öne çıkmasına neden olmaktadır [9]. K koronavirüslerin transkripsiyon ve replikasyon konusunda sahip oldukları ve diğer RNA virüslerinde bulunmayan önemli özelliklerinden birisi de proofreading (tashih) ekzoribonükleaz kapasiteleridir [10]. Hem proofreading hem de yaygın rekombinasyonun gerçekleşmesinde nsp-14 proteinin rolü ortaya konmuştur [10]. Replikasyon ve sub-genomik RNA sentezini takiben, viral yapısal proteinler S, E ve M, endoplazmik retikuluma taşınmaktadır. Üretilen yapısal proteinler ER-Golgi ara bölmesine transfer edilmekte ve burada RNA genomu nükleoprotein ile birleşerek virüs partiküllerini oluşturmaktadır. Ardından virionlar hücre yüzeyine taşınarak ekzositoz ile hücreden ayrılmaktadır [5].

COVID-19 İnfeksiyonunda Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Örnek Tipleri

COVID-19 enfeksiyonuna neden olan etkeni tespit etmek amacıyla üst solunum yolu örneği olarak nazofarengeal yıkama örneği veya nazal ve orofarengeal sürüntü örnekleri birlikte gönderilmesi tavsiye edilmektedir. En sık önerilen yöntem önce orofarengeal sürüntü örneği alınması, sonrasında aynı svabla nazal sürüntü örneği alınması ve aynı taşıma besiyerine konularak gönderilmesidir. Alt solunum yolu örneği olarak balgam ve/veya endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj örnekleri ciddi solunum yolu enfeksiyon olan hastalarda tercih edilmelidir. Bu örneklerin alımında aerosolizasyon oluşturma olasılığı çok yüksek olduğu için enfeksiyon kontrol ve korunma yöntemlerine dikkat edilmelidir.

SARS-CoV-2'nü tespit etmek amacıyla solunum yolu örneklerine ilave olarak tükürük, rektal sürüntü, dışkı, kan, idrar, beyin omurilik sıvısı gibi örneklerinde kullanılabileceği şeklinde yayınlar vardır. Ancak

bu örnek türleri ile ilgili tavsiyeler henüz kılavuzlarda yer almamıştır. Dışkı ve idrarda ne kadar süre atıldığı ile ilgili kesin bilgi henüz bulunmamaktadır. Otopsi materyalinden doku örneğinde de SARS-CoV-2'nü tespiti yapılabilmektedir.

Serolojik testler için başat olarak hasta serum örneği tercih edilmektedir ancak plazma ve venöz kan örneklerindende serolojik çalışmalar yapılabilmektedir.

Örnek Alınması, Laboratuvara Ulaştırılması ve Saklanması

SARS-CoV-2'nü tespit etmek amacıyla toplanan örnekler mümkünse alındıktan hemen sonra laboratuvara gönderilmelidir ve test çalışılana kadar geçen sürede 2-8 °C derece arasında muhafaza edilmelidir. Taşıma sırasında viral transport besiyeri kullanılması önerilmektedir. Örneklerin çalışılması için uzun süre beklenmesi gerekecek ise -20°C veya -80°C derin dondurucularda saklanması önerilmektedir. Örneklerin tekrarlayan dondurulup çözünme işleminden kaçınılmalıdır.

Alınan tüm örneklerin potansiyel olarak enfeksiyöz olduğu düşünülmeli, numune alma işlemi aerosolizasyona neden olan işlem olarak kabul edilmeli ve örnek alan personel buna yönelik kişisel koruyucu ekipmanları (en az N95/FFP2 maske, gözlük veya yüz koruyucu) kullanmalıdır.

Ayrıca numune alan ve şehir dışı referans laboratuvarlarına gönderen kişiler, enfeksiyondan korunma ve kontrol prosedürlerine uyarak, numuneleri üçlü taşıma sistemi ile soğuk zincir kurallarına uygun olarak göndermelidirler.

Numunelerin doğru etiketlendiğinden, istem formlarının doğru bir şekilde doldurulduğundan ve klinik bilgilerin sağlandığından emin olunmalıdır.

Hasta bilgileri – isim, doğum tarihi, cinsiyet, ikamet adresi, iletişim bilgileri, barkod numarası, numunenin alındığı tarih ve saat, numunenin alındığı anatomik bölge ve lokasyon ve istenen testler, örnek gönderilirken belirtilmelidir.

Moleküler Testler

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) birçok viral ve bakteriyel etkenin tanısında olduğu gibi COVID-19'un tanısında da primer yöntem olarak kullanılmaktadır. NAAT akut enfeksiyon tanısında güncel rehberlere giren ve diğer yöntemlere göre en duyarlı ve güvenilir tek yöntem ayrıca Sağlık Bakanlığı Ulusal Rehberinde de kesin tanı aracı olarak tanımlanmıştır.

Geliştirilen kitlerde gerçek zamanlı reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) kullanılmaktadır. Viral RNA'nın izolasyonu, bu RNA'dan reverz transkriptaz enzimi ile komplementer DNA'nın (cDNA) elde edilmesi ve ardından özgül primer ve problemler kullanılarak cDNA'daki özgül bölgelerin çoğaltılmasına dayanan rRT-PCR testiyle, amplifikasyonun ekspanansiyel fazında ortaya çıkan sinyal ölçülmektedir [11, 12]. Floresan sinyalin arka plan değerinin üstüne çıkması ve bu sinyalin elde edildiği döngünün sayısı ile sonuçlar değerlendirilmektedir.

168

Bu testlerin geliştirilmesindeki en önemli gereklilik olan patojenin tüm genomun sekanslanması, SARS CoV-2 için 10 Ocak 2020'de gerçekleşmiş ve o günden günümüze farklı ülkelerden üç binin üzerinde izolata ait sekanslama sonucu bildirilmiştir [12]. Elde edilen bu sekanslama verileri sonucunda izolatlar arasında korunmuş bölgeler olarak belirlenen RNA-bağımlı RNA polimeraz geni, nükleoprotein geni ve/veya E (envelope-zarf) genini hedef alan primerlerin tasarlanmasıyla farklı kitler geliştirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'nde (USFDA) 46 farklı kit acil durum kullanım izniyle (EUA-Emergency Use Authorization) listelenmiştir [13].

Geliştirilen kitlerde hedef alınan genlerin yanı sıra reverz transkripsiyon ve amplifikasyon basamaklarının tek bir basamakta veya peş peşe basamaklar olarak gerçekleşmesi yönünden de farklılık göstermektedir. Bir basamaklı testler işlem sayısının az olması ile daha hızlı iken iki basamaklı testler ise daha yüksek sensitiviteye sahiptirler. Hedef alınan gen bölgeleri arasında da reaksiyon başına gerekli kopya

sayısına bağlı olarak sensitivite farklılıkları olduğu belirtilmektedir. Genel olarak bu testlerin reaksiyon başına <10 SARS CoV-2 kopyasını belirleyebilmesi ve SARS CoV ve diğer insan koronavirüsleri ile çapraz tepkime vermemeleri gerekmektedir [12, 14].

Farklı ülkeler rRT-PCR için farklı genlerin hedef alındığı test akışları uygulasa da, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından düzenlenen rehberde virüsün yaygın olarak görüldüğü bölgelerde tek bir hedefe yönelik test ile tarama yapılmasının yeterli olduğu belirtilmektedir [15].

Pozitif test sonucuna ulaşıldığında sonucun doğrulanması için testin tekrar edilmesi önerilmektedir. Bir veya daha fazla test sonucunun negatif çıkması ise COVID-19'u dışlamak için yeterli olmamaktadır. Yapılan çalışmalardan edinilen bilgilere göre klinik olarak doğrulanmış vakaların yalnızca %50'si NAAT pozitif olarak gösterilebilmektedir.

Hem incelenen örneğe hem de testin uygulanma şekline bağlı faktörler ile yalancı-negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Örneğin alındığı bölgede viral yükün düşük olması, örneğin alınması, saklanması veya taşınmasının uygun koşullarda gerçekleştirilmemesi, viral genomda mutasyon gibi örneğe bağlı faktörler yalancı-negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu durumun önüne geçilmesinde ise farklı bölgelerden örnek alınması ve farklı genleri hedef alan yöntemler ile testin tekrarlanması önerilmektedir. Ayrıca rRT-PCR'in inhibisyonu ve uygun pozitif ve negatif kontrollerin kullanılmaması da yalancı-negatif sonuçlara neden olabilen metoda özgü nedenler arasında yer almaktadır [12, 15, 16].

Gerekli olduğu durumlarda viral gen bölgelerinin nükleotid dizilerinin ortaya konması da (sekanslama) yapılabilmektedir [15]. Hatta, SARS Cov-2 belki de şimdiye kadar en fazla klinik izolatin gen dizilerinin bu kadar kısa sürede ortaya konduğu, zaman zaman sekanslamın klinik tanı için bile kullanıldığı ilk virüs olarak tarihe geçecektir. rRT-PCR'in dışında döngü aracılı izotermal amplifikasyon,

CRISPR/Cas13 sistemi gibi farklı yöntemlerin kullanıldığı kitler de geliştirilmektedir [12].

Klasik Virolojik Yöntemler

Klasik virolojik testler bağlamında, virüsün aktif olarak izole edildiği hücre kültürü temelli testler kastedilmektedir. Bu testlerde değişik hücre hatlarında SARS CoV-2'nün üreyebildiği bilinmektedir. Ancak, bu amaçla en yaygın kullanılan hücre hatları Vero hücreleridir. Vero hücrelerinde SARS Cov-2'nün 48-72 saat içinde sitopatik etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu yöntem kullanılarak dizayn edilen doku kültürü infeksiyöz doz-50 (Tissue Culture Infectious Dose-50-TCID₅₀) veya plak oluşturan birim (Plaque Forming Unit-PFU) tespiti deneyleri yapılabilmektedir. Bu testler genellikle araştırma amaçlı olarak kullanılmakta, nadiren rutin tanı metodu olarak kullanılmaktadır.

Serolojik Testler

170 Serolojik testler sadece serumu test edilen kişinin infeksiyon ajanına maruziyetini ortaya koymamakta, süregiden salgının araştırılmasına da yardımcı olmakta ve atak hızı ve salgının şiddetinin retrospektif olarak değerlendirilmesini sağlamaktadırlar. Serum veya mukozal salgılardaki SARS-CoV-2'ne spesifik antikorların varlığını tespiti yönelik serolojik testler, COVID-19 infeksiyonunun, bu erken evrelerinde çok dikkate alınmasa da, hastalığın toplumda yerleşmesi ve kaçınılmaz bir şekilde uzayacağı görülen bu salgının ileriki dönemlerinde giderek artan bir önem kazanacaktır. Halen Serolojik laboratuvarlarında yaygınlaşmamakla birlikte, yakın gelecekte bu testlerin COVID-19 tanı ve takibinde öne çıkan önemli testler arasına gireceği gözlenmektedir.

Antikor testleri

COVID-19 tanısında enzim immunoassay (EIA), lateral flow veya kemilüminesans temelli geliştirilen testler, kan ya da tükürükte SARS-CoV-2'ye karşı antikor (IgA, IgM ve IgG gibi) tespitine yaramakta ve virüse daha önceki maruziyeti saptamaktadır. Ancak, antikor testleri,

akut enfeksiyon varlığını tespit etmede tavsiye edilmemekte bunun yerine moleküler testler önerilmektedir.. Çalışmalar, hastaların çoğunun sadece semptomların başlamasından sonraki ikinci haftada ancak antikor yanıtı geliştirdiğini göstermektedir [17, 18]. Bu, antikor tepkisine dayanan bir COVID-19 enfeksiyon tanısının, ancak genellikle iyileşme aşamasında mümkün olacağı anlamına gelmektedir [19]. Bununla birlikte, bazı kişiler hastalığın başlamasından 28 gün sonrasına kadar saptanabilir antikorlar geliştirmeyebilmektedir [20]. Ayrıca, COVID-19'u hedefleyen antikor saptama testleri, diğer insan koronavirüsleri de dahil olmak üzere bazı patojenlerle çapraz reaksiyona girebileceği ve yanlış pozitif sonuçlar verebileceği belirtilmektedir.

Serolojik testler konusunda ilk olarak geliştirilen hızlı antikor testlerinin etkinlikleri, özgüllük ve duyarlılıkları diğer lateral akım temelli hızlı antijen testlerinden daha iyi performans göstermemektedir. Bu oran yaklaşık %90'lar değerindedir [17, 21]. Bu testlerde, katı faz antijeni olarak S veya N proteinleri kullanılmakta IgM ve IgG yanıtları tespit edilmektedir. Bu testlerin düşük olarak değerlendirilen duyarlılık dezavantajlarına rağmen, en önemli avantajları dakikalarla ölçülen sürede virüse özgü IgM veya IgG yanıtını ortaya koyabilmeleridir. Bu avantaj, özellikle toplumu büyük oranda etkileyen bir pandemide çok önemli bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bunlara ilave olarak, hepatit markerleri veya diğer enfeksöz ajanlara özgü antijen ve antikorları tespit yeteneğine sahip benzerleri gibi, COVID-19 ajanına özgül antikorları tespit yeteneğinde otomatize ve yüksek kapasiteli analitik cihaz platformlarındaki serolojik testler de hızlı bir şekilde laboratuvarlarda yerlerini almaya başlamıştır [22]. Bu tür platformlardaki testler sadece sağlık hizmetinin daha hızlı ve daha güvenilir biçimde verilmesini değil, aynı zamanda daha derli toplu sürveyans ve epidemiyolojik sorgulamalarının yapılmasını da mümkün kılacaktır.

Antijen Testleri

Lateral akım prensibiyle çalışan hızlı testlerin, ayrıca SARS CoV-2 antijenlerini tespit edebilenleri de geliştirilmektedir. Bu testlerin en kullanışlı olacağı hastalık evresi akut evre olacaktır. Dolayısıyla, moleküler testlere hızlı birer alternatif olarak kullanılmaya başlayacağını öngörmek mümkündür. Sensitivite ve spesifisitesi yüksek bir hızlı antijen tespit testinin, kliniklerde yaygın olarak tercih edilmesi beklenebilir. Bu testlerin, özellikle moleküler yöntemlere sahip olmayan küçük klinikler veya hastanelerde veya rt-PCR öncesi taramalarda geniş kullanım alanı bulması ve rehberlerde tavsiye edilen testler haline gelmesi de gerçekleşebilir.

Virüs Nötralizasyon Testleri

Virüs nötralizasyon testleri doku kültüründeki viral enfeksiyonu durduran en yüksek serum titresini tespit etmeye yönelik testlerdir. Söz konusu serum titrelerinin tespiti Doku Kültürü Enfeksiyöz Doz 50 (TCID₅₀) veya plak deneyleriyle yapılabilmektedir. Esas itibariyle serolojik bir test olan bu yöntemler, antikorların işlevselliğini ortaya koyması nedeniyle, antikorların sadece antijen bağlanmasını tespit eden diğer serolojik testlere göre daha anlamlı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu amaçla, aktif virüsle veya pseudotip virüslerle yapılan çalışmalar SARS-CoV-2 özelinde yayınlanmıştır [18, 23, 24]. Serumda bulunan virüse özgü antikorlar, belirli dilüsyonlarda miktarı bilinen bir virüsle inkübe edilmekte ve daha sonra hücre kültürlerine ekilerek sitopatik etki oluşturma veya virüsün oluşturduğu plakların sayısında azalmaya neden olma özellikleri yönünden gözlemlenmektedir. Sitopatik etkinin oluşturulmadığı kuyucuklardaki veya plak sayısını azaltan serum dilüsyonları tespit edilebilmektedir.

Sonuç

2019 yılının son haftalarında ortaya çıkıp 2020 yılında tüm Dünyayı etkileyen SARS CoV-2'ne yönelik olarak kısa sürede pek mikrobiyolojik yöntem geliştirilmiştir Bu yöntemler, dakikalar içinde sonuç veren hızlı antijen testleri dahil olmak üzere 2-3 gün sürebilen hücre kültürü temelli testlere veya virüsün tüm genom nükleotid dizisini oraya çıkarılmasını amaçlayan yöntemlere kadar değişebilmektedir. Enfeksiyon ajanı virüsün halen en güvenilir tespit metodu rt-PCR temelli gerçekleşen ve yaklaşık 2 saat içinde sonuçlanan moleküler yöntemdir. COVID-19 enfeksiyonunun toplumda giderek yaygınlaşması ve influenza benzeri diğer viral salgınlar gibi Klinik Viroloji Laboratuvarının gerçekleştirdiği rutin testler arasında yerini alması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *The Journal of general virology* **1967**; 1(2): 175-8.
2. Tyrrell DA, Almeida JD. Direct electron-microscopy of organ culture for the detection and characterization of viruses. *Arch Gesamte Virusforsch* **1967**; 22(3): 417-25.
3. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections* **2020**; 9(1): 221-36.
4. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* **2019**; 17(3): 181-92.
5. de Haan CA, Rottier PJ. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in virus research* **2005**; 64: 165-230.
6. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **2020**; 579(7798): 265-9.
7. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)* **2015**; 1282: 1-23.
8. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Le infezioni in medicina* **2020**; 28(2): 174-84.
9. Weiss SR. Forty years with coronaviruses. *The Journal of experimental medicine* **2020**; 217(5): e20200537.
10. Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, Eckerle LD, Baric RS. Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biol* **2011**; 8(2): 270-9.
11. Gullett JC, Nolte FS. Quantitative Nucleic Acid Amplification Methods for Viral Infections. *Clinical Chemistry* **2015**; 61(1): 72-8.
12. Udugama B, Kadhireshan P, Kozłowski HN, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano* **2020**; 14(4): 3822-35.
13. Administration USFaD. Emergency Use Authorizations. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>. Accessed 03/05/2020.
14. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Reviews in Medical Virology* **2020**; n/a(n/a): e2106.

15. Bakanlık TCS. COVID-19(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)REHBERİ. In: Müdürlüğü HSG. https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf: T.C. Sağlık Bakanlığı, **2020**.
16. Lu H, Stratton CW, Tang YW. An Evolving Approach to the Laboratory Assessment of COVID-19. *Journal of medical virology* **2020**.
17. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of medical virology* **2020**.
18. Ni L, Ye, F, Cheng, M.-L., Feng, Y., Deng, Y.-Q., Zhao, H., Wei, P, Ge, J., Gou M, Li, X., Sun, L., Cao, T., Wang, P, Zhou, C., Zhang, R., Liang, P, Guo, H., Wang, X., Qin, C., F. C, F., Dong, C., Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19convalescent individuals. *Immunity* **2020**.
19. Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging infectious diseases* **2020**; 26(7).
20. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* **2020**.
21. Hoffman T, Nissen K, Krambrich J, et al. Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. *Infecti-on ecology & epidemiology* **2020**; 10(1): 1754538.
22. Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, Faggian D, Plebani M. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clinical chemistry and laboratory medicine* **2020**.
23. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **2020**; 323(16): 1582-9.
24. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **2020**; 323(16): 1561-2.

COVID-19 TANILI HASTALARDA LABORATUAR BULGULARI

Prof. Dr. Şahbettin SELEK, Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye*

1-HEMATOLOJİK PARAMETRELER

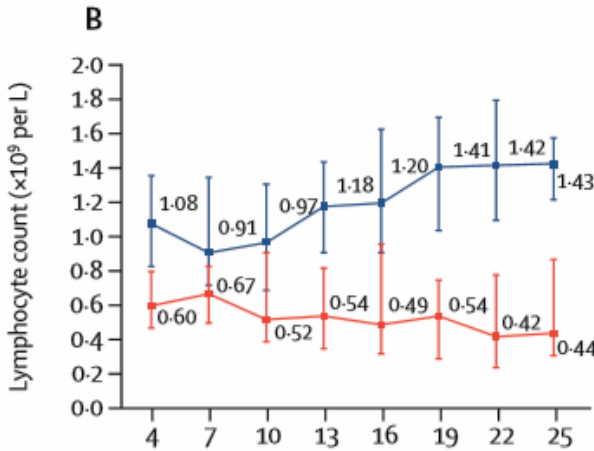
LENFOPENİ

Lenfositler Lökositlerin bir alt kümesi olup toplam lökositlerin yaklaşık %20-40 kadarını oluştururlar. Yetişkin insanlarda lenfosit sayısı 1000-4800/uL arasında Çocuklarda ise bu sayı 3000-9500/uL arasında değişir. Lenfopeni ise total lenfosit sayısının yetişkinlerde 1000/uL altına çocuklarda ise 3000/uL altına düşmesi olarak bilinir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Virüse karşı aşırı bir tepki ve bu tepki sonucunda oluşan sitokinlerin T-hücrelerini apoptoza uğrattığına bağlı olarak lenfopeninin meydana geldiğine inanılmaktadır(1). Yapılan bir çalışmada RT-PCR ile tanı konmuş COVID-19 enfeksiyonu olan 41 yetişkin hastanın 26'sında (% 63) lenfopeni görülmüştür(2). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise hastalıktan ölen hastaların daha sık görülen bir özelliği olan lenfopeni geliştirdiğini belirtmiştir(3). Singapur'da 67 COVID-19 hastasını analiz ettiklerinde 600 /uL altında lenfosit sayısının yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabulü için öngörücü olduğunu belirtmişlerdir(4).

Çocuklarda lenfopeni çok daha az görülmektedir. Çin de yapılan bir araştırmada 66 olgunun meta-analizinde hastaların % 3'ünde lenfopeni saptamıştır. Bu, lenfopeninin çocuklarda çok daha yaygın olduğu SARS gibi diğer benzer viral enfeksiyonların aksine COVID-19'da daha az görüldüğünü göstermektedir(5).

Şiddetli hastalığı olan hastalarda, hem CD4 hem de CD8' Lenfositlerde bir azalma gözlenmiştir(6). COVID-19 ile sağkalımın virüs tarafından öldürülen lenfositlerin yenilenme yeteneğine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür(7). Bu nedenle, lenfosit sayısı, özellikle CD4, şiddet ve prognozun klinik bir öngörücüsü olarak hizmet edebilir

Lenfopeni ile başvuran COVID-19 hastalarının yüzdesinde bazı coğrafi değişkenlikler olduğu görülmektedir. Görünen viral genomik mutasyonlar nedeniyle, pandemi diğer ülkelere genişledikçe virüse karşı immünolojik yanıtın değişmesi mümkün olabilmektedir. Başka bir olasılık, hastaların testlerinin tek tip olmamasına bağlı olarak lenfopeni derecesinin değişebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, bu sorunlar için raporlanan verilerin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi önerilir.



LÖKOSİTOZ

Yetişkinlerde normal lökosit sayısı 4000-11000/uL arasındadır ve yaklaşık %60' nı nötrofiller oluşturmaktadır. Lökositoz; Nötrofili, lenfositoz veya her ikisini temsil edip etmediğine bakılmaksızın, COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların çok azında görülür. Görüldüğünde ise bakteriyel enfeksiyon veya süperenfeksiyonun habercisi olarak bilinmektedir. Yapılan bir araştırmanın meta-analizinde

lökositozun hafif hastalığı ve orta hastalığı olanlarda daha az, şiddetli hastalığı olanlarda ise daha fazla tespit edildiğini göstermiştir(1). Bu nedenle, ciddi hastalığı olan hastalarda, Lökositlerde önemli bir artış, klinik kötüleşmeyi ve kötü sonuçların artma riskini gösterebilir. Yapılan çalışmalar, lenfositler, monositler ve eozinofiller için azalan eğilimler gözlemlendiğinden, Lökositlerdeki artışın yüksek nötrofiller tarafından yönlendirildiğini göstermektedir(8).

Bununla birlikte WBC*LYM(Beyaz kan hücresi sayımı ile lenfosit çarpımı) da klinisyenler için bir yol gösterici parametre olarak kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada COVID-19 tanı değerini arttırmak için, LYM ve WBC'nin çarpım parametresi hesaplanmış. WBC * LYM için duyarlılık (% 73,40) ve özgüllük (% 63,36) olarak tespit edilmiştir. Özetle, bu çalışmada COVID-19 ile enfekte olan hastalarda COVID-19-negatif hastalara kıyasla azalmış WBC * LYM görülmüştür. WBC * LYM, klinisyenlere COVID-19 RT-PCR sonuçlarını bekleyen şüpheli hastalarla ilk temaslarında yardımcı olmak için ek bir parametre olarak kullanılabilir denilmektedir(9).

NÖTROFİLİ

Lökositlerin önemli bir kısmını oluşturan Nötrofillerin normal aralığı, yetişkin ve çocuklarda yaşa göre değişiklik gösterir. Nötrofil sayısı normal şartlarda yetişkinlerde 1500-8000/uL; çocuklarda 1000-8000/uL arasındadır. Nötrofili ise nötrofilik komponentin artmasıdır. Mevcut veriler nötrofilinin COVID-19 ve SARS gibi enfeksiyonlarda önemli bir patogenetik rolü olan sitokin fırtınası ve hiperinflamatuvar durumun bir ifadesi olduğunu göstermektedir(2, 10-12).

COVID-19 lu hastalarda hastaneye yatış sırasından başlamak üzere, Hiposegmentli çekirdeklerden apoptoza kadar değişen, sitoplazmik ve nükleer morfolojik anomalili nötrofillere rastlamak mümkündür, Bu durumun muhtemelen sitokin fırtınası ile oluşan hiperinflamatuvar durumla ilişkili olduğu tanımlanmıştır.(13) Ayrıca Nötrofili üst üste binmiş bakteriyel enfeksiyonu da gösterebilir (1).

Son yıllarda, sepsis dahil olmak üzere bir dizi sistemik inflamasyon biyobelirteçleri, genişletilmiş Kansayımı (Hemogram) otoanalizörlerinin bir parçası veya araştırma modunda ölçülen parametreler olarak başlıca kan analizörlerinin raporlanabilir elemanları olarak kullanıma sunulmuştur. Bunlar arasında nötrofil CD64 ekspresyonu, nötrofil ve monositlerin ortalama hücre hacmi, immatür granülosit fraksiyonu, delta nötrofil indeksi ve monosit dağılım genişliği (MDW) bulunur. Bu parametrelerin birçoğunun, pandemide bu noktada veriler eksik olmasına rağmen, ikincil bakteriyel sepsis riski taşıyan hastaların tanımlanmasında yararlı olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların neredeyse hepsinde, özellikle en kötü klinik semptomları olanlarda arttığı bildirilen MDW'dir(1). MDW verileri dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır, çünkü COVID-19 pozitif hastalarda reaktif lenfositlerin varlığı hatalı bir şekilde yüksek MDW ile sonuçlanabilir. Sistemik enflamasyonun derecesini değerlendirmek için nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı(14) ve monosit-lenfosit oranı gibi formüller kullanmak faydalı olabileceği bazı araştırmacılar tarafından söylenmektedir. Bu noktada çalışmalar eksik olsa da, bazı araştırmacılar şiddetli hastalığı olanlarda olmayanlara kıyasla Nötrofillerde bir artış olduğunu bildirmiştir (12).

TROMBOSİTOPENİ

Trombositopeni, kritik hastalarda yaygın olarak görülür ve genellikle primer hematolojik etiyolojinin aksine, dissemine intravasküler koagülopatiye (DIC), ciddi organ bozukluğu veya fizyolojik dekompanseasyona işaret eder. COVID-19 hastalarında trombositopeninin mekanizması muhtemelen çok faktörlüdür. SARS'da viral enfeksiyon ve mekanik ventilasyon kombinasyonunun, akciğerde trombosit aktivasyonu, agregasyonu ve trombozunu tetikleyerek endotel hasarı oluşturduğunu ve bunun da trombosit tüketimini arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Bunun yanı sıra akciğer tamamen olgun megakaryositlerden trombosit salınım alanı olabileceğinden, pulmoner kapiller yatakta bir azalma veya morfolojik değişiklik trombositlerin

bozulmasına yol açabilir. Koronavirüsler ayrıca anormal hematopoez ile sonuçlanan kemik iliği elemanlarını doğrudan enfekte edebilir veya kan hücrelerine karşı oto-immün yanıtı tetikleyebilir(15)

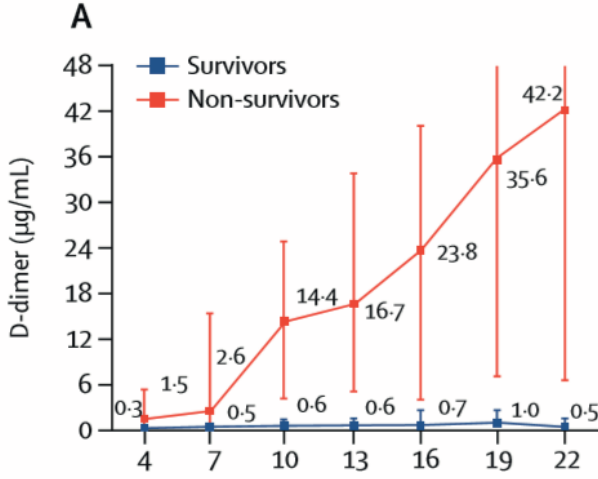
Trombositopeni, COVID-19 hastalarında ciddi hastalığın önemli bir göstergesidir. Çoklu Organ Disfonksiyon Skoru (MODS), Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS) II ve Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) II gibi skorlama sistemlerinde trombositopeni ciddi hastalığın bir göstergesidir(22). Daha az şiddetli COVID-19 semptomu olan hastaların % 31.6'sında daha şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda trombositopeni % 57.7'ye kadar tanımlanmıştır (1). Bununla birlikte Ortalama trombosit hacmi ve retiküle trombosit sayısı gibi parametreler COVID-19 literatüründe pek bildirilmemiş olsa bile risk sınıflandırması ve klinik karar vermede yararlı olabilir(10).

2- KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ

Klinik biyokimya laboratuvarında kullanılan Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel protrombin zamanı (aPTT), fibrinojen ve D-Dimer en önemli koagülasyon parametreleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Şiddetli pnömoni hastalarının bazılarında viral sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve multiorgan yetmezliği gelişebilmektedir(16). Özellikle ekstrasik pıhtılaşma yollarını değerlendirmek için kullanılan bir test olan protrombin zamanı (PT) ve D-dimer COVID-19'da hastalığın prognozu ve şiddetinin değerlendirilmesinde yararlı göstergelerdir. Yapılan bir çalışmada 183 koronavirüs pnömonisi tanılı hastada 2 haftalık yatış süresince PT, aPTT, fibrinojen, ve D-Dimer art arda ölçülmüş ve hayatta olmayanlarda başvuruda sağ kalanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek D-dimer ve fibrin yıkım ürünü (FDP) seviyeleri, daha uzun PT ve aPTT görülmüştür(17). Toplam mortalite % 11.5 idi. Ayrıca, kritik hastalığı olan birçok hastada antifosfolipid antikorlarının koagülopati ve serebral enfarktüs gibi arteriyel ve venöz trombotik olaylar geliştirdiği bildirilmiştir(18). Bu anormal pıhtılaşma

sonuçlarının erken tanınması hastalık şiddetini öngörmek ve hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmek için faydalı olabilmektedir.

Bilindiği gibi D-Dimer; Çapraz bağlı fibrinin oluşumunun yıkılmasından kaynaklanır, pıhtılaşma ve fibrinolizis'in aktivasyonunu yansıtır(19). D-dimerin yükselmesi, COVID-19'lu hastada birkaç nedenden kaynaklanabilir. Birincisi, virüs enfeksiyonlarına genellikle agresif bir pro-enflamatuar yanıt ve bir anti-enflamatuar yanıtın yetersiz kontrolü eşlik eder(20). Bu durum endotel hücrelerinin işlev bozukluğuna neden olarak aşırı trombin oluşumuna neden olabilir. İkincisi, şiddetli COVID-19'da bulunan hipoksi, sadece kan viskozitesini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörüne bağlı bir sinyal yolağı ile trombozu uyarır(21, 22). Üçüncüsü, hastaneye yatırılan hastalar, özellikle de COVID-19'lu ciddi hastalar, daha çok hiper pıhtılaşma veya tromboz için risk faktörleri olan yaşlılık, altta yatan durumlar, uzun süreli yatak istirahati, invaziv tedavi ve diğer sebeplere sahiptirler(23-25). Bu durum COVID-19'lu kritik hastanın akciğer küçük damarlarda oklüzyon ve mikro tromboz oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. 343 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ve hastane içi mortaliteyi tahmin etmek için D-dimerin cut-off değeri,% 92.3 hassasiyet ve % 83.3 özgüllük ile 2.0 ug /ml olarak bulunmuştur(26). Diğer bir çalışmada yaşlılık, yüksek SOFA skoru ve 1 ug/mLden büyük D-dimer potansiyel risk faktörlerinin klinisyenlerin kötü prognozlu hastaları erken aşamada tanımlamasına yardımcı olabileceği belirtilmiştir(27).



3-BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

CRP (C-REAKTİF PROTEİN)

CRP, beş eşit glikolize olmamış polipeptid alt ünitelerden oluşan disk şeklinde bir proteindir ve polisakkaridlere bağlanarak kompleman yolunu aktive eder(28). Karaciğerde sentezlenir. Birçok bakteri, mantar, protozoal parazitlerin polisakkaritlerine, serbest kalsiyum iyonları varlığında fosfatidilkolin moleküllerine ve nükleik asitlere; kalsiyum iyonlarının bulunmadığı ortamda histonlar gibi polikasyonik maddelere bağlanır. Enflamasyon ve özellikle enfeksiyon varlığında spesifik olmayan önemli bir korunma unsurudur. Ayrıca enflamasyonun neden olduğu doku yıkımı sonucunda ortaya çıkan ürünlere bağlanarak klasik yolla kompleman aktivasyonunu uyarır. CRP; miyokart enfarktüsü, stres, travma, enfeksiyon, enflamasyon, cerrahi ve neoplastik proliferasyonlarda plazma konsantrasyonu artan, duyarlılığı çok yüksek bir proteindir. Enflamasyona bağlı artış 6-12 saat içinde görülür ve 48 saat sonra maksimum düzeye çıkar. Diğer akut faz reaktanlarından önce artar, önce azalır. Enflamasyonun nedenini göstermez, enflamasyonun seyrinde kullanılır. Plazmada normal konsantrasyonu <5 mg/L'dir.

Daha yüksek değerleri akut veya kronik enflamasyonu gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar artmış serum CRP konsantrasyonlarının koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalık riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Duyarlılığı yüksek, deteksiyon limitleri düşük olan yöntemler kullanılarak ölçülen “high sensitive” CRP (hsCRP) değerlerinin yüksek olarak saptanması düşük dereceli kronik enflamasyon varlığını gösterir.

Özellikle ağır enfeksiyonu olan COVID-19 tanılı hastaların % 75-93’ünde arttığı görülmüştür.(3) Hastalarda kötüleşen enfeksiyon gelişip gelişmediğini değerlendirmek için mutlak lenfosit sayısı gibi diğer biyobelirteçlerle birlikte izlenmelidir(5).

PROKALSİTONİN

Prokalsitonin, yüksek duyarlılıklı bir biyobelirteç olarak bakteriyel sepsis tanısına yardımcı olur. Ağırlıklı olarak tiroid bezinin C-hücreleri ve daha düşük oranda akciğer ve bağırsak gibi diğer organların nöroendokrin dokusu tarafından sentezlendiğinden, kandaki normal prokalsitonin düzeyleri çok düşüktür. Sepsiste yüksek prokalsitonin seviyeleri görülebilir ve özellikle müdahale gerektiren septik şok ve organ fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir(29). Prokalsitoninin tiroid dışı kaynaklardan dolaşıma salınması, bakteriyel enfeksiyonlar sırasında, IL-1 β , TNF- α ve IL-6’nın artan konsantrasyonları ile güçlendirilir. Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin sentezi, viral enfeksiyonlar sırasında konsantrasyonu artan interferon (INF) - γ tarafından inhibe edilir. Bu nedenle, komplikasyonsuz COVID-19 enfeksiyonu olan bazı hastalarda prokalsitonin değerinin referans aralığında kalması şaşırtıcı değildir, bu nedenle prokalsitonin artışı, ciddi hastalık formu geliştirenlerde bakteriyel koenfeksiyonu yansıtır ve böylece klinik tabloyu karmaşıktırmaya katkıda bulunur(2). Beklendiği gibi, yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda sıklıkla prokalsitonin yükselmesi görülür(3). Bakteriyel koenfeksiyon ve ciddi hastalık ile ilişkisi nedeniyle, özellikle Yoğun

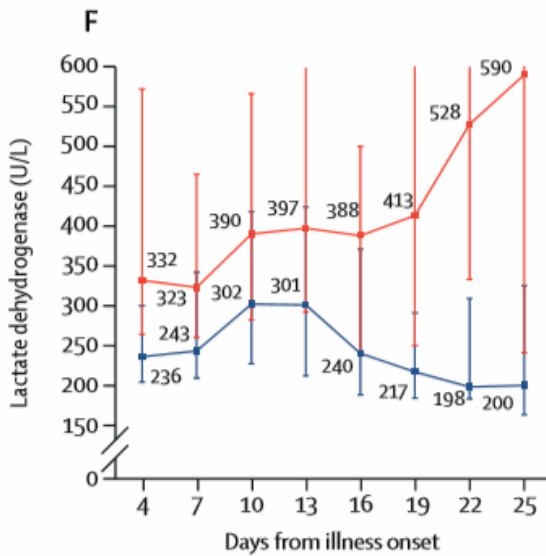
bakım ünitesi hastalarında prokalsitonin düzeylerinin seri olarak test edilmesi önerilmektedir(5, 30).

LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH)

Laktat dehidrojenaz (LDH); kalp, karaciğer, kaslar, böbrekler, akciğerler ve kemik iliği hücreleri dahil olmak üzere hemen hemen tüm insan hücrelerinde eksprese edilen ve piruvatın laktat üretimini katalize eden bir enzimdir. LDH aktivitesi vücudun tüm hücrelerinde bulunmakta olup sitoplazmada bulunan aktivitesi değişmez. Farklı dokulardaki enzim aktivitesi; serum aktivitesinden yaklaşık 1500-5000 kat daha fazladır. Bundan dolayı hasarlanmış bir dokudan enzimin sızması serum aktivitesinde belirgin bir artışa neden olur. Farklı dokularda farklı izoenzimler bulunur. LDH izoenzimlerinin elektroforez yöntemi ile ayrıştırılması sonucunda LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri kalp, böbrek ve eritrositlerde baskın olarak bulunur. LDH-4 ve LDH-5 karaciğer ve iskelet kaslarında belirgin olarak bulunmaktadır. Orta mobiliteli LDH izoenzimleri; iç salgı bezleri, dalak, akciğerler, lenf nodülleri, trombositler ve gebe olmayan kadınların uterus kasları gibi birçok dokuda tanımlanmıştır. LDH aktivitesi erişkinlerde 125-220 U/L arasında değişmektedir. LDH referans aralıkları çocuklarda başlangıçta yüksek olup çocukluk dönemi boyunca kademeli bir azalma göstermektedir. Miyokard infarktüsü, hemolitik anemi, megaloblastik anemi, karaciğer hastalıkları, progresif müsküler distrofi hastalarda LDH artışı gözlenir. Non-Hodgkin lenfoma ve lösemi takibinde kullanılır. Pulmoner embolisi olan hastalarda görülen LDH aktivite artışı bazen gizli bir embolinin varlığını gösterebilir. Emboli sonucu görülen trombosit parçalanması sebebiyle serum LDH-3 aktivitesi artar.

Yüksek serum LDH, normalde LDH eksprese eden sayısız hücre tipine verilen hasarın ardından tanımlanabilir. Fan ve arkadaşları, Singapur'daki COVID-19 hasta serilerinde mutlak lenfosit sayısını ve LDH'yi Yoğun bakım ünitesi ve Yoğun bakım ünitesi olmayan hastalar arasında ayırım yapmak için kullanılabilecek bir parametre olarak

tanımladılar(4). Huang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 140 COVID-19 hastası (13 şiddetli hastalığı olan) yoğun bakım yatışının önemli belirleyicileri arasında ALT (1,8 kat artmış), total bilirubin (1,3 kat artmış), LDH (Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların % 25'inde değerleri 1.4 kat artmış) olduğunu gözlemlediler(2). Tahmin edileceği gibi Yoğun bakım ünitesi'nde COVID-19 hastalarında LDH yüksekliği yaygındır ve kötü prognozu gösterir.



ASPARTAT AMİNOTRANSFERAZ(AST) ve ALANİN AMİNOTRANSFERAZ(ALT)

Aspartat aminotransferaz(AST) ve Alanin aminotransferaz(ALT); aminotransferazların bir örneği olup klinik açıdan önemlidir. ALT; alanin amino grubunu α -ketoglutarata aktarır ve sonuçta pirüvat ve glutamat oluşur. AST; amino gruplarını glutamattan okzaloasetata transfer eder ve oluşan aspartat bir azot kaynağı olarak üre döngüsüne girer. Bunlar B6 bağımlıdır ve çift yönlü reaksiyonlardır. AST; başlıca kalp, karaciğer, iskelet kasları ve böbreklerde bulunur. ALT ise primer olarak karaciğer ve böbreklerde daha az oranda ise kalp ve iskelet kaslarında bulunur. ALT özellikle sitoplazmik bir enzim iken AST ise

hem sitoplazmik hem de mitokondriyal formda hücrelerde bulunur. AST aktivitesi referans aralıkları için üst sınır 35 U/L olarak belirlenmiştir. AST cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermez. Buna karşılık ALT aktivitesi kadın ve erkeklerde farklılık gösterir. ALT aktivite referans aralık üst sınırı erkeklerde 60 U/L kadınlarda 42 U/L'dir. ALT aktivitesi 3 yaşından küçük çocuklarda ve yenidoğanlarda erişkin değerlerinin 2 katı kadardır. Viral hepatit ve hepatik nekroz ile beraber seyreden karaciğer hastalıklarında klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce ALT ve AST gibi aminotransferaz enzimlerinin kandaki aktivitesinde artış görülür. Enzim aktivitelerinde karaciğer hastalıklarında normal referans aralıklarının 100 katına kadar varan artışlar saptanmasına rağmen genellikle 10-40 kat aktivite artışı sık karşılaşılan bir durumdur. Enfeksiyöz hepatit, toksik hepatit, kronik karaciğer hastalığı, primer veya metastatik karsinomu olan hastalarda bu enzimlerde artış gözlenmektedir. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, antibiyotik kullanımı, antiepileptik ilaçlar, statin veya opiat grubu ilaçlar ile yapılan tedaviler sonucunda hafif veya orta dereceli artış görülebilmektedir. Miyokard infarktüsü geçiren hastaların %97'sinde AST aktivitesi 6-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 18-24 saatte maksimum değere ulaşır, ALT aktivitesi kalp kasında düşük olduğundan normal veya hafif artmıştır.

COVID-19 tanılı hastalarda karaciğer hasarına bağlı olarak artış göstermektedir. Diğer birçok biyokimyasal belirteç gibi, şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarında artmış düzeyde bulunmuştur ve bu nedenle Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların izlenmesinde yararlı parametrelerdir(1, 3, 4). Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu olan 138 hastada (ciddi hastalığı olan 33) bazı laboratuvar parametresinin davranışını hastanede yatışları boyunca incelediler. Yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gereken hastalarda daha yüksek LDH (2.1 kat), alanin aminotransferaz (ALT) (1.5 kat), aspartat aminotransferaz (AST) (1.8 kat), total bilirubin (1.2 kat) değerlerinin olduğunu gözlemlediler(31).

BİLİRUBİN

Hem katabolizmasının bir parçası olan bilirubin, hepatositlerde konjuge edilir ve safraya verilir. Artan serum bilirubin, karaciğer ve safra yollarındaki bir takım bozukluklarda tanımlanmıştır. Artmış total bilirubin seviyelerinin, yoğun bakım ünitesine yatacak olan hastaları hafif- şiddetli COVID-19 hastalarından ayırt etmek için kullanılabilir(1, 3).

KREATİNİN

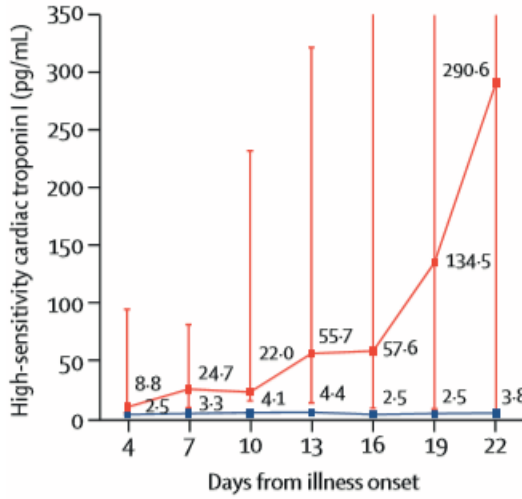
Serum kreatinin, böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan yararlı bir parametredir. Karaciğerdeki protein metabolizmasının ve böbrek tarafından atılımın bir ürünü olarak sabit bir oranda üretilir. Artan seviyeler glomerüler filtrasyon hızının düştüğünü gösterebilir. Şiddetli hastalığı olan COVID-19 hastalarında artmış kreatinin, daha hafif özelliklere sahip olanlara göre daha sık görülmektedir. Kan üre azotu ve kreatininde kombine artışlar daha kötü prognoza sahip olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(3).

TROPONİN

Troponinler troponin C, I ve T olmak üzere 3 alt birimden oluşur. Bu alt birimlerinin oluşturduğu kompleks; aktin-miyozin etkileşimlerini ve böylelikle kas kasılmasını düzenler. Troponin C kalbe spesifik olmayıp kalsiyum bağlar ve kasılmayı başlatır. Troponin T tropomiyozine bağlanır, troponin I ise aktomiyozin ATPaz'ı inhibe ederek aktin-miyozin etkileşimini engeller. Kardiyak troponinler I ve T farklı genler tarafından kodlanan farklı aminoasit dizilerine sahip olup, diğer iskelet kası hücrelerinde bulunan troponinlerden farklılık gösterirler. Miyokard hasarını takiben kanda troponinin değişik formları bulunabilir.(Troponin C, I, T kompleksi, Troponin C ve I kompleksi, Serbest Troponin I)

Kardiyak spesifik troponinlerin (troponin I ve troponin C) serum düzeylerinin artması, miyokard enfarktüsü ve akut koroner sendrom

tanısında temeldir. Artık altta yatan kardiyovasküler hastalığın COVID-19 hastalarında ciddi hastalık için önemli bir gösterge olduğu bilinmektedir. Mevcut literatürlerin metaanalizine dayanarak, hipertansiyonu ve diğer kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastaların, ortaya çıkan miyokard hasarını değerlendirmek için kardiyak troponin seviyesini takip etmek gerektiği sonucuna varılmıştır(32).



ALBÜMİN

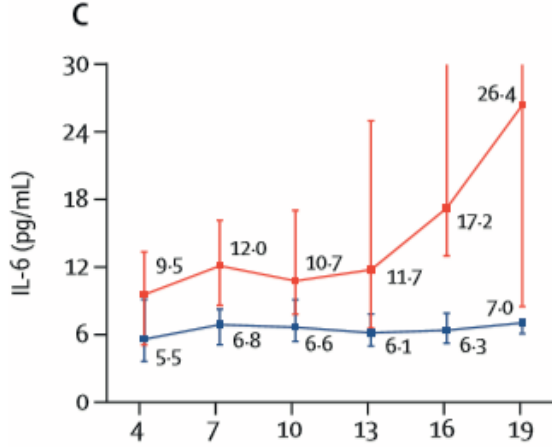
Albümin normal koşullarda intrauterin hayat ortalarından ölüme kadar insan plazmasında en yüksek konsantrasyonda bulunan plazma proteindir. Plazmadaki total protein miktarının 2/3'ünü oluşturur. Globüler yapıda oldukça küçük bir proteindir. Bu özellikleri nedeniyle serebrospinal sıvı, interstiyel sıvı, idrar, gebelikte amniyon sıvısı gibi çoğu ekstrasvasküler vücut sıvısının da ana bileşenini oluşturur. Fizyolojik pH'da molekül başına negatif yük taşıması albüminin çözünürlüğünün nedenini oluşturur. Albümin esas olarak karaciğer parankim hücrelerinde sentezlenmekte olup sentez hızı, başlıca kolloidal osmotik basınç ve protein alımı ile kontrol edilmektedir. Albüminin organizmadaki esas fonksiyonu vasküler ve ekstrasvasküler aralıktaki kolloidal basıncın düzenlenmesi ve devamlılığını sağlamak, ligandları

taşımak ve depolamak ve endojen aminoasitler için kaynak görevi yapmaktır. Albümin ayrıca plazmanın antioksidan aktivitesinin önemli bir komponentidir. Negatif akut faz reaktanıdır. Enflamatuar sitokinler olan TNF α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinin arttığı durumlarda albümin düşer. Albümin miktarındaki azalma; sentezin azalması, katabolizmanın artmasına veya her ikisine de bağlı olabilir. Sentez azalması genetik (analbuminemi) veya kazanılmış (enflamasyona bağlı) sebeplerle ortaya çıkabilir. Kontrolsüz Diyabetes Mellitus, tirotoksikoz, cerrahi travmalar ve uzamış ateşli hastalıklarda albümin yıkımının artışına bağlı olarak hipoalbuminemi görülebilir. COVID-19 tanılı hastalarda enflamatuar sitokinlerle sentezi baskılanır. Bu nedenle COVID-19 hastalarında düşük serum albümini kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(3).

İNERLÖKİNER(IL-6, IL-10)

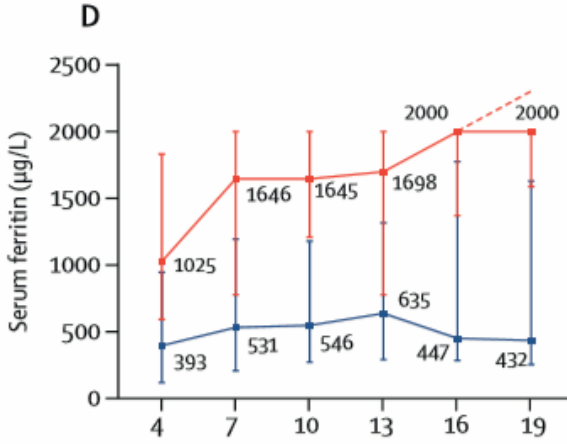
Hızlı hastalık ilerlemesinin altında yatan olası mekanizmalardan birinin sitokin fırtınası olduğu ileri sürülmüştür. Sitokinler immünolojik ve enflamatuar yanıtların düzenlenmesinde hayati öneme sahiptir. Bunlar arasında makrofajlar tarafından sentez edilen endojen pirojen olan IL-6, pleiotropik etkileri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. IL-1 ve IL-6 karaciğerde akut faz proteinlerini artırır. IL-6 kortizol salgılanmasının kuvvetli bir uyarıcıdır, stres yanıtını şiddetlendirir ve insülin direncine katkıda bulunur. Solunum fonksiyon bozukluğu olan hastalarda IL-6 düzeylerinde bir artış gözlenmiştir. IL-6 gen transkripsiyonunu etkiler; Özellikle birçok sitokin, kemokin, büyüme faktörü ve hücre adezyon moleküllerinin gen ekspresyonlarını kontrol eden NF- κ B IL-6'nın hedefleri arasındadır. Yüksek derecede patojenik COVID-19'un hızlı virüs replikasyonu ve alt solunum yollarını enfekte etme eğilimi ile ilişkili olduğu ve şiddetli solunum sıkıntısının artmış olması IL-6'nın neden olduğu görülmektedir. Bu durum COVID-19 ile enfekte hastalarda dolaşımdaki IL-6 seviyelerinin seri ölçümünün önemli olabileceğini düşündürmektedir(33). Ek olarak, hastalığın ciddi seyrettiği hastalarda yüksek IL-10 düzeyleri gözlenmiştir. Bu hastalarda IL-10 yüksekliğinin ikincil enfeksiyondan (% 50) ve sepsisten (% 100)

sorumlu olan telafi edici antienflamatuar yanıt kaynaklı olabileceği düşünülmektedir(8, 34).



FERRİTİN

Ferritin, demir depo proteinidir. Demir, RES ve en çok iskelet kaslarında olmak üzere diğer bütün dokularda ferritin şeklinde depolanır. Ferritin yaklaşık %23 oranında demir içerir ve metabolik gereksinimler için demir temin edilebilen hızlı bir kaynaktır. Yapısında bulunan demir miktarı sabit değildir. Normal koşullarda plazmada çok düşük konsantrasyonda ferritin bulunur, demir fazlalığı olduğunda konsantrasyonu artar. Karaciğer hasarında plazmaya yüksek miktarda salınır. COVID-19 tanılı hastalarda serum ferritin artışı, şiddetli hastalık için bir prognostik belirteç olarak görülmüştür(8).



4-İDRAR PARAMETRELERİ

COVID-19'un şiddetini tahmin etmede idrar testinin yerini belirlemek için yapılan çalışma sayısı çok azdır. Yapılan bir çalışmada COVID-19'un farklı şiddetleri arasındaki idrarda glukoz ve protein pozitiflikleri oranlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Şiddetli COVID-19 olan kişilerde idrar glukoz ve protein pozitif oranları, orta COVID-19 olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p < 0.05$). Keton, kırmızı kan hücre sayısı (RBC) ve beyaz kan hücre sayısındaki (WBC) farklılıklar, COVID-19'un farklı şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ($p > 0.05$) (35). Bu koşullar altında, idrar biyokimyasal parametreleri COVID-19'un tanısından ziyade COVID-19'lu hastalarda dinamik değişikliklerin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği kanaati oluşturmaktadır.

Özet Tablo

LABORATUAR PARAMETRESİ	KLİNİK ÖNEMİ
Lenfopeni	Azalmış immünolojik yanıt
Lökositoz	Bakteriyel süperenfeksiyon

Özet Tablo

LABORATUAR PARAMETRESİ	KLİNİK ÖNEMİ
Nötrofili	Bakteriyel süperenfeksiyon
Artan MDW değeri	Şiddetli viral enfeksiyon/Viral sepsis
Trombositopeni	Tüketim koagülopati
Artmış CRP değeri	Enfeksiyon/Viremi/Viral Sepsis
Artmış Prokalsitonin değeri	Bakteriyel süperenfeksiyon
Artan LDH değeri	Akciğer hasarı veya yaygın organ hasarı
Artan ALT,AST,Bilirubin değeri	Karaciğer hasarı
Artan Kreatinin değeri	Böbrek hasarı
Artan Troponin değeri	Kardiyak hasar
Albumin azalması	Karaciğer fonksiyonunda bozulma
PT uzaması, D-Dimer artışı	Koagülopati

KAYNAKLAR

1. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
3. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
4. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American journal of hematology*. 2020.
5. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
6. He Z, Zhao C, Dong Q, Zhuang H, Song S, Peng G, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2005;9(6):323-30.
7. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(4):e24.
8. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
9. Zhang C, Zhang L, Chen X, Zhang H, Fei Y. Decreased "WBC*LYM" was observed in SARS-CoV-2-infected patients from a fever clinic in Wuhan. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):507-13.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1033-4.
12. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.

13. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *American journal of hematology*.n/a(n/a).
14. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*. 2020.
15. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;506:145-8.
16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(4):844-7.
17. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(5):1233-4.
18. 18.Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *The New England journal of medicine*. 2020;382(17):e38.
19. Zhang L, Long Y, Xiao H, Yang J, Toulon P, Zhang Z. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy. *International journal of laboratory hematology*. 2018.
20. Wong JP, Viswanathan S, Wang M, Sun LQ, Clark GC, D'Elia RV. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future medicinal chemistry*. 2017;9(2):169-78.
21. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*. 2019;181:77-83.
22. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(5):1094-9.
23. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Internal medicine journal*. 2007;37(9):607-13.
24. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(11):2450-7.
25. Hess K, Grant PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;105 Suppl 1:S43-54.

26. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020.
27. 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. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
28. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. 2006;440(7088):1217-21.
29. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Annals of laboratory medicine*. 2014;34(4):263-73.
30. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;505:190-1.
31. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
32. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020.
33. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Medecine et maladies infectieuses*. 2020.
34. 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 (London, England)*. 2020;395(10229):1054-62.
35. Liu R, Ma Q, Han H, Su H, Liu F, Wu K, et al. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020.

COVID-19 PANDEMİSİNDE RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Öğr. Gör. Dr. İsmail YURTSEVER

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) sebep olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) mart 2020'de dünya çapında giderek yaygınlaşarak pandemik bir aşamaya ulaşmıştır. Yeni tip korona virus pandemisi (COVID-19) için kesin tanı testi boğaz-burun sürüntüsünden alınan gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi olup spesifik olduğuna inanılmaktadır. Ancak bu test özellikle hastalığın erken dönemlerinde düşük sensitiviteye sahiptir (en düşük % 60-70, en yüksek% 95-97). Radyolojik tanı yöntemleri kesin tanı testi değildir. Ancak tanı ve ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır. Bu hastalıkta meydana gelen en önemli bulgu bilateral akciğerlerde özellikle orta ve alt zonlarda düşük yoğunlukta (dansitede) pnömonik infiltrasyondur(1). COVID-19 pnömonisi, yaşlılar ile diyabet, hipertansiyon ve diğer komorbiditeleri olanlar dâhil olmak üzere bazı popülasyonlarda yüksek mortalite oranına sahip olup toplum içerisinde hızlı ve sürekli bir biçimde yayılmaktadır. Radyolojik bulgular röntgenogram veya bilgisayarlı tomografide (BT) COVID-19' u düşündürüyor olsa dahi viral test ile onay gerekmektedir. Şüpheli veya bilinen COVID-19 enfeksiyonu bulunan hastaların taranması, teşhisi ve tedavisi için akciğer radyografilerinin ve BT'nin rolü yüksektir. Akciğer grafisi ilk tercih yöntemidir. Gereken olgularda tanıya ulaşmak için RT-PCR ve toraks BT birlikte kullanılmaktadır. COVID-19 tanısı koymak için BT birinci basamak testi olarak kullanılmamalıdır. BT tedbirli bir biçimde kullanılmalı ve spesifik klinik endikasyonlar ile hastaneye yatırılmış semptomatik hastalar için rezerve edilmelidir. Sonraki hastaların taraması yapılmadan önce uygun enfeksiyon kontrolü prosedürleri izlenmelidir.

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

COVID-19'da akciğer görüntüleme bulguları genellikle spesifik değildir ve influenza, H1N1, SARS ve MERS, adenovirus, sitomegalovirüs pnömonileri, atipik pnömoni ve inflamatuvar pnömoniler gibi diğer enfeksiyonlarla benzer görünüm verebilir.

AKCİĞER GRAFİSİ:

Akciğer grafisi duyarlılığı düşüktür (%30-60). Grafinin normal olması, akciğerde pnömoni varlığını dışlamaz. Rutin olarak ayakta durabilen hastalarda PA akciğer grafisi, ayakta duramayan veya yatan hastalarda taşınabilir röntgen cihazı ile AP akciğer grafisi çekilir. Akciğer parankiminde yamasal veya diffüz infiltratif opasite artımları gözlenir (resim 1 ve 2). Çocuk ve genç yaş grupta röntgenogram, BT'den önce tercih edilmelidir. Tıbbi olarak gerekli kabul görüldüğü zaman, hasta başı uygulanabilirliği, cihazın kolay temizlenebilmesi ve düşük doz radyasyona maruziyet gibi nedenlerle özellikle hastalığın progresyon takibinde taşınabilir röntgenogram cihazı daha kullanışlıdır. Olguların izolasyonu sağlanmış olup, radyografi odalarına getirme ihtiyacı ortadan kalkmaktadır.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ (BT):

Kontrast verilmeden ince kesit ile yapılmalıdır. Komplikasyon düşünülen olgularda IV kontrastlı inceleme uygulanabilir. Olguların klinik durumu ve yaşı gözetilerek öncelikle normal dozda toraks BT çekilmelidir. Genç olgularda ve takip gerekebilecek hastalarda düşük doz toraks BT tercih edilmelidir. Akciğer grafi bulguları negatif, yaşlı ve obez olgularda standart dozda BT çekilmelidir. BT bulguları organize pnömoni, diffüz alveolar hasar ve pnömonik konsolidasyon kombinasyonlarından oluşmaktadır.

Tipik BT bulguları; buzlu cam görünümü, konsolidasyon, kaldırım taşı görünümü, hava bronkogramı, vasküler genişleme, bronş değişiklikleri

(genişleme ve duvar kalınlaşmaları) şeklinde sıralanabilir. Akciğerler parankim dağılımı ise bilateral, periferik ve dorsal (posterior), daha çok orta ve alt zonlarda, multilobuler olma eğiliminde olmakla birlikte peribronkovasküler yayılım da görülebilir(2).

Atipik BT bulguları ise; lezyonların tek taraflı ve üst zonlarda olması, mediastinal lenfadenomegali varlığı ve plevral efüzyon gelişmesi şeklinde sıralanabilir. Plevral efüzyon varlığı daha çok komplikasyon bulgusudur. Kaviteasyon, mukus tıkaçları, tomurcuklanan ağaç görünümü, pnömotoraks ve çok sayıda küçük ince nodüller çok nadiren görülen bulgulardandır.

Ayırıcı tanıda buzlu cam dansitesi ile prezente olan bazı viral pnömoniler, özellikle influenza ile akut akciğer hasar paternleri, organize pnömoniler (ilaç toksisitesi ve bağ dokusu hastalıklarına ikincil ya da idiyopatik organize pnömoni), akut hipersensitivite pnömonisi, pneumocystis enfeksiyonu ve yaygın alveolar kanama düşünülmelidir.

BT Bulguları:

199

Buzlu cam görünümü (%86-90): Görülen en yaygın ve en erken radyolojik bulgudur (resim 3). Tek taraflı veya bilateralidir. Genellikle semptom başlangıcından 0-4 gün sonra ortaya çıkıp 6-13. günlerde pik yapar. Pulmoner ödem ve hyalin membran oluşumuna bağlı gelişmektedir. Küçük konsolidasyonlarla birlikte olması akciğer hasarına bağlı organize pnömoniye ilerlediğini gösterir. Septal kalınlaşmalar ile beraber görülebilir. Buzlu cam-konsolidasyon birlikteliği yaklaşık % 64 oranında görülmektedir.

Konsolidasyon (%30): Çok odaklı, düzensiz, subplevral bölgelere dağılmış, segmental konsolidasyon veya bronkovasküler demetler boyunca görülür. Alveollerde hücresel fibromiksoid eksüda birikimi sonucu gelişmektedir. Semptomların başlangıcından sonra geç dönemde çekilen BT'lerde daha sık görülür. Diffüz buzlu cam ve konsolidasyonun birlikte görülmesi progresyon veya hastalığın pik dönemine işaret eder (resim 4).

Kaldırım taşı görünümü (%80-86): Buzlu cam ve kalınlaşmış intra-ve interlobüler septal kalınlaşmalar sonucunda oluşur. Alveoler ödem ve interstisyel enflamasyonu temsil eder.

Hava bronkogramı: Bronş çevresindeki akciğer dokusunun hava yerine yumuşak doku ile dolması sonucu bronşların siyah olarak daha net görülür hale gelmesidir.

Vasküler genişleme (% 73): Lezyon içinde veya hemen komşuluğundaki damarda genişleme sık bir bulgudur. Kapiller yapıların duvarının şişmesi ve hasarı ile karakterize akut inflamatuvar bir süreci göstermektedir(resim 3).

Hava yolu değişiklikleri (%10-20): Bronşiektazi ve bronş duvar kalınlaşmasıdır. Bronş duvarında inflamatuvar hasar ve bronş obstrüksiyonu ile bronş duvarında fibröz doku proliferasyonu gelişmekte ve sonuçta fibrozise neden olmaktadır. Bu görünüm hastalığın ciddiyetini gösterir. COVID-19 olgularında bronş içinde kuru öksürüğe neden olan jelatinöz yapışkan bir mukus mevcuttur.

Air bubble (hava kabarcığı) işareti: Genişlemiş bir havayolu (bronşiektazi) yada konsolidasyonun gerileme döneminde ortaya çıkan hava kabarcığı görünümüne denilmektedir. Kist ve kavite gibi görülüp bu şekilde yanlış adlandırılabilir.

Subplevral çizgi (%10-20): Plevradan 1-2 cm uzakta birkaç milimetre kalınlıkta kurvilineer çizgi görülür. Pulmoner ödem veya fibrozisi yansıtır.

Halo işareti: Nodül veya konsolidasyon çevresi buzlu cam görünümüdür. Nadir bir bulgu olup, lezyon çevresi hemorajiyi gösterir.

Ters halo işareti: Fokal bir buzlu cam ve onu çevreleyen ring tarzı konsolidasyon görünümüne verilen isimdir. İlk olarak organize pnömoni için tanımlanmış olup sonrasında birçok hastalıkta görülebildiği anlaşılmıştır. Buzlu camın konsolidasyona doğru progresyonunda veya konsolidasyonun rezorpsiyonu sırasında görülür.

Nodüller (% 3-13): Multifokal, solid, kenarları düzensiz nodüler yapılar viral pnömonilerde görülen bulgulardan biridir. Çevrelerinde minimal buzlu cam görünümü de eşlik edebilir. COVID-19 pnömonisinde atipik bulgulardan olan tomurcuklanan ağaç görünümü ile karıştırılmamalıdır.

Plevral değişiklikler (%5): Genel olarak rastlanan bir bulgu değildir. Daha ciddi olgularda görülen plevral efüzyon kötü prognoz bulgusudur. Ayrıca plevral kalınlaşmada eşlik eden bulgulardandır.

Lenfadenopati: Genelde beklenmeyen bir bulgu olup, 1 cm'den büyük lenfadenomegali görülme olasılığı % 4-8'dir. Ciddi olgularda görülmektedir. Ancak plevral efüzyon ve çok sayıda küçük nodüller eşlik ediyor ise üzerine başka enfeksiyon eklendiği düşünülmelidir.

Perikardiyal efüzyon (%5): Çok nadir bir bulgudur. Ciddi olgularda görülmektedir.

Fibrozis (%17): Hastalarda fibröz bantlarla iyileşme görülebilmektedir. Bazı yazarlar bunun stabil hastalık bulgusu olması nedeniyle iyi prognostik faktör olarak değerlendirmelerine karşın ileride gelişebilecek fibrotik akciğer hastalığı yönünden kötü prognoza işaret ediyor olabilir.

Toraks BT bulgularında dağılım: Her iki akciğer (% 82-87) veya tek taraflı (%25) tutulum görülebilir. Periferik ve orta-alt zon yerleşimi (%87), multifokal tutulum (%54), posterior alanların (%80) ve multi lobar dağılımın (%78) sıklıkla görüldüğü bir hastalıktır. Sağ alt lob tutulumu en sık ve sağ orta lob tutulumu en az sıklıkta olup subplevral korunma yoktur. Hastalık ilerledikçe lezyonların dansitesi ve bilateral olma eğilimi artmakta olup akciğerin üst kesimlerine doğru ilerler (3,4).

RT-PCR pozitif hastalarda BT'nin sensitivitesi %97, spesifitesi yaklaşık %88'dir. COVID-19 tanısında toraks BT'nin sensitivitesi özellikle seri BT'lerle birlikte değerlendirildiğinde oldukça yüksektir ve RT-PCR negatif hastaların %93'ünü daha erken yakalama şansı sağlar. Seri BT çekilecek olgularda düşük doz BT tercih edilmelidir. RT-PCR testi negatif olanlarda temas öyküsü, klinik bulgular ve görüntüleme bulguları COVID-19 tanısında daha sensitif kabul edilmelidir (5).

BT Bulgularının Zaman İçinde Değişimi:

Hiperakut dönem: Asemptomatik dönemdir. Temas sonrası 1-2 hafta tek/multipl fokal buzlu cam dansitesi, yamasal konsolidatif opasiteler, buzlu cam halosu olan pulmoner nodüller görülebilir(resim 5).

Erken dönem: Semptomatik dönemdir (semptomların başlangıcından sonraki 0-4. günler). Fokal buzlu cam dansitesi/konsolidasyon (%42), multifokal opasiteler (%42), interlobuler septal kalınlaşmalar görülebilir (resim 6).

Hızlı progresyon dönemi: Semptomların başlamasından sonraki 3.-7. günler geniş ılımlı konsoliasyonlar ve hava bronkogramları görülür.

Ara dönem (5-13. günler): Yeni progrese olan konsolidasyon ve bilateral-multilober tutulum, kaldırım taşı görünümü izlenebilir.

Geç dönem (>14 gün): Yamasal konsolidasyonlar, retiküler opasiteler, bronş duvar kalınlaşmaları ve interlobuler septal kalınlaşmalar izlenebilir. Gerileme başlar, ancak tam rezorpsiyon 1. aya kadar görülmeyebilir.

BT bulguları başlangıç döneminden itibaren giderek progrese olur ve 10. gün en yoğun bulguların olduğu dönemdir. Olguların % 75'inde iki hafta sonunda gerileme başlar. Eğer konsolidasyon alanları buzlu camdan daha fazla hale gelir, giderek üst zon tutulumu başlaması prognozun ağırlaştığını gösterir. İyileşme sonrası volüm kaybı ve subplevral bantlar kalıcı olabilir(6).

Yaş Gruplarına Göre BT bulguları:

Elli yaş altında %77 buzlu cam dansitesi ve %23 konsolidasyon izlenirken, 50 yaş üstü olgularda %55 buzlu cam dansitesi, % 45 konsolidasyon görülmektedir. Atipik bulgular ileri yaş olgularda daha sıktır.

ULTRASONOGRAFİ

Mobilize edilemeyen, hipoksik ve hemodinamik yetmezliği olan monitorize hastalara ultrasonografi yapılabilir. Parankimal opasitelerin takibi, plevral kalınlaşma ve plevral-perikardiyal efüzyon tecrübeli kişilerce incelenmelidir.

KOMPLİKASYONLAR

Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) (%17-29) (resim 7), akut kardiyak hasar, ikincil enfeksiyonlar, sepsis, tromboembolik olaylar (resim 8) ve çoklu organ yetmezliği en sık görülen komplikasyonlardandır.

ARDS: Hastalarda pnömoninin progresyonu ile diffuz alveolar hasar ve ilerleyici solunum yetmezliği gelişmektedir. Hastalarda % 1-4 oranında ölüm meydana gelebilmektedir(7).

Radyoloji ünitelerinde dikkat edilmesi gereken hususlar:

Sağlık kuruluşlarında hastalıkların hava yoluyla bulaşmasının kontrolünde havalandırma oldukça önemli bir husustur. BT ve röntgenogram çekim odalarında hava sirkülasyonunun sağlanması göz önünde bulundurulmalıdır. Hava değişim oranlarına dayanarak, enfekte olan hastaları görüntüledikten sonra odalara belli bir süre boyunca kimsenin girmemesi sağlanmalı ve gerekli dezenfeksiyon işlemleri yapılmalıdır.

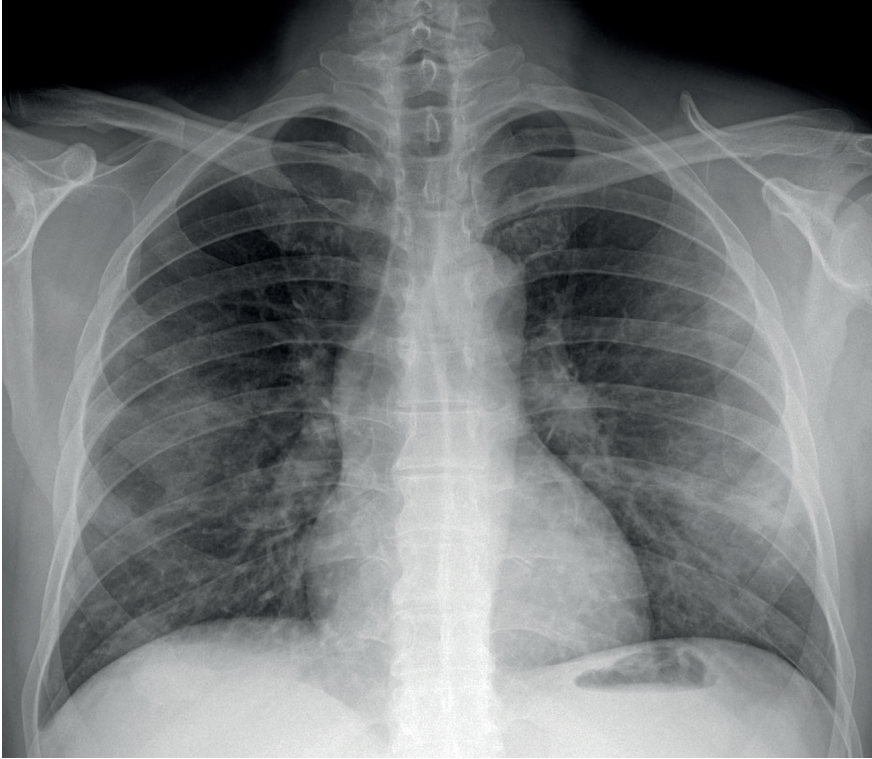
SONUÇ

Normal toraks BT bulguları, olguların COVID-19 enfeksiyonu olmadığı anlamına gelmez; bu durum olguların karantinaya alınmasını engellememelidir. BT'nin hastalığın erken dönemlerinde RT-PCR'den daha duyarlı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. COVID-19 pnömonisinde erken tanı ve izolasyon hastalığın yayılması ve kişinin tedavisi için oldukça önemlidir. RT-PCR negatif ve semptomu olan

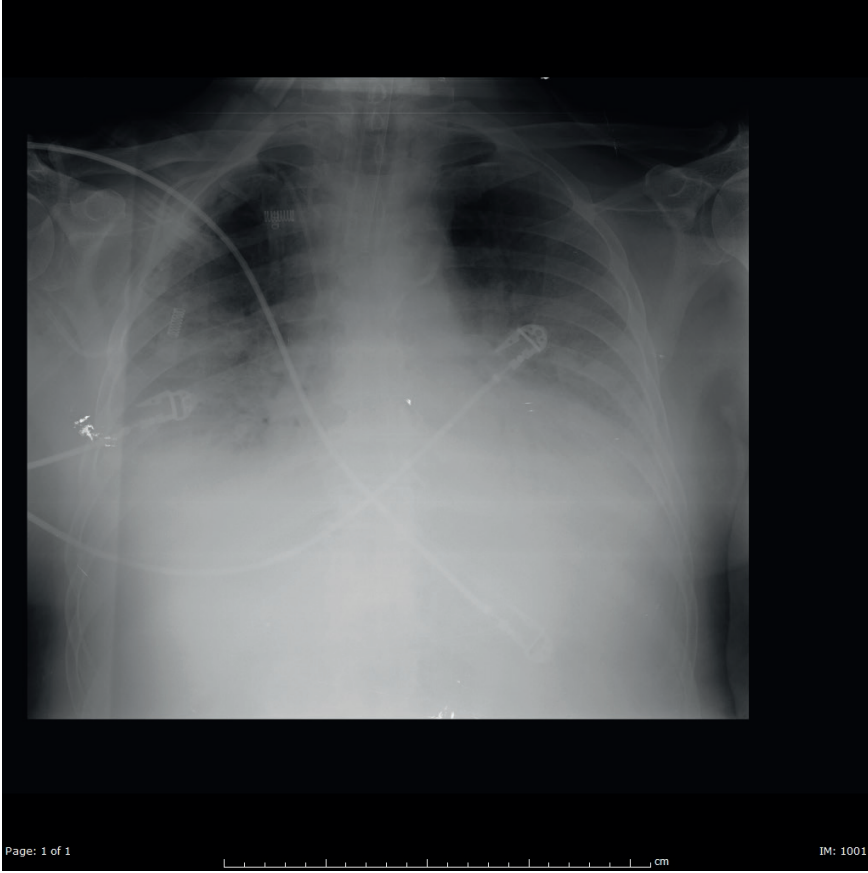
olgularda radyolojik veriler yol gösterici olmaktadır. RT-PCR pozitif hastalarda da hastalığın seyri ve yakın takibi için röntgenogram veya BT gerekebilmektedir.

KAYNAKLAR

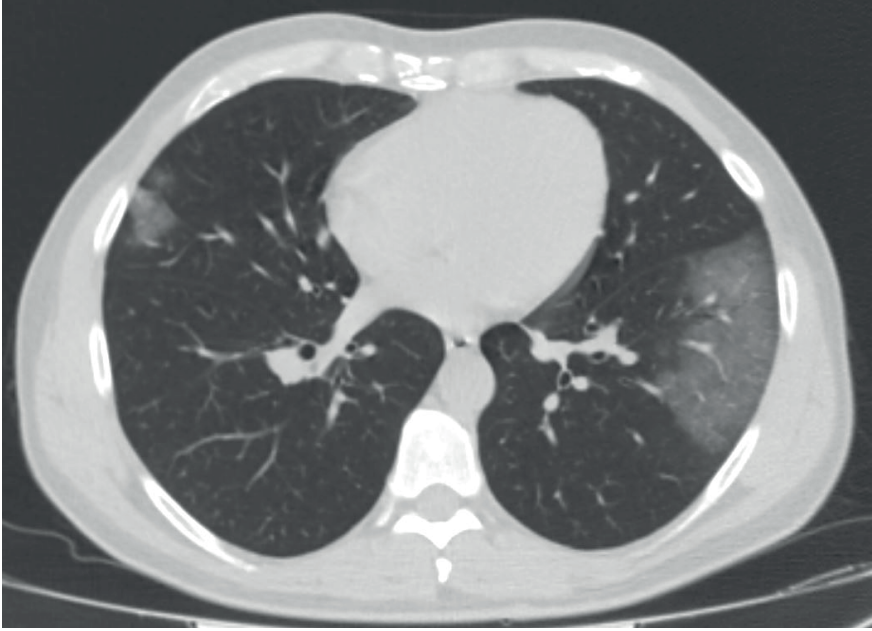
1. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. Yoon SH et al. Korean J Radiol. 2020 Apr;21(4):494-500.
2. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Zheng y et al. European Radiology 2020.
3. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID 19) Pneumonia: A Multicenter Study. Zhao, Wei, et al. "American Journal of Roentgenology(2020): 1-6.
4. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. Sana S et al. American Journal of Roentgenology: 1-7. 10.2214/AJR.20.23034.
5. Correlation of ChestCT andRT-PCR Testingin CoronavirusDisease2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.Tao Ai, ZhenluYang, HongyanHou, ChenaoZhan, ChongChen, WenzhiLv3 , QianTao, ZiyongSun, LimingXiaRadiology2020:
6. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019 nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. Pan Y, et al. European radiology (2020): 1 4.
7. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, ChinaDaweiWang, MD1; Bo Hu, MD1; Chang Hu, MD1; et al. JAMA. 2020;323(11):1061-1069.



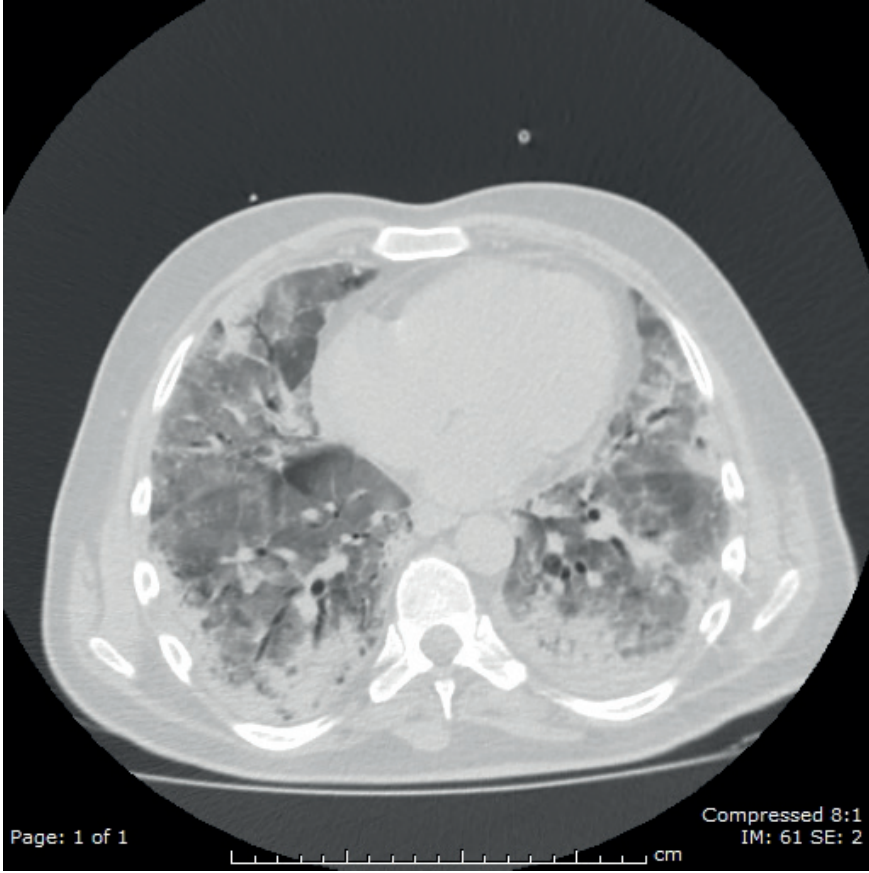
Resim 1: PA akciğer röntgenogramında, 48 yaşında erkek olguda her iki akciğerde orta ve alt zonlarda COVID-19 pnömonisine bağlı diffüz ve yamasal infiltratif opasite artışları.



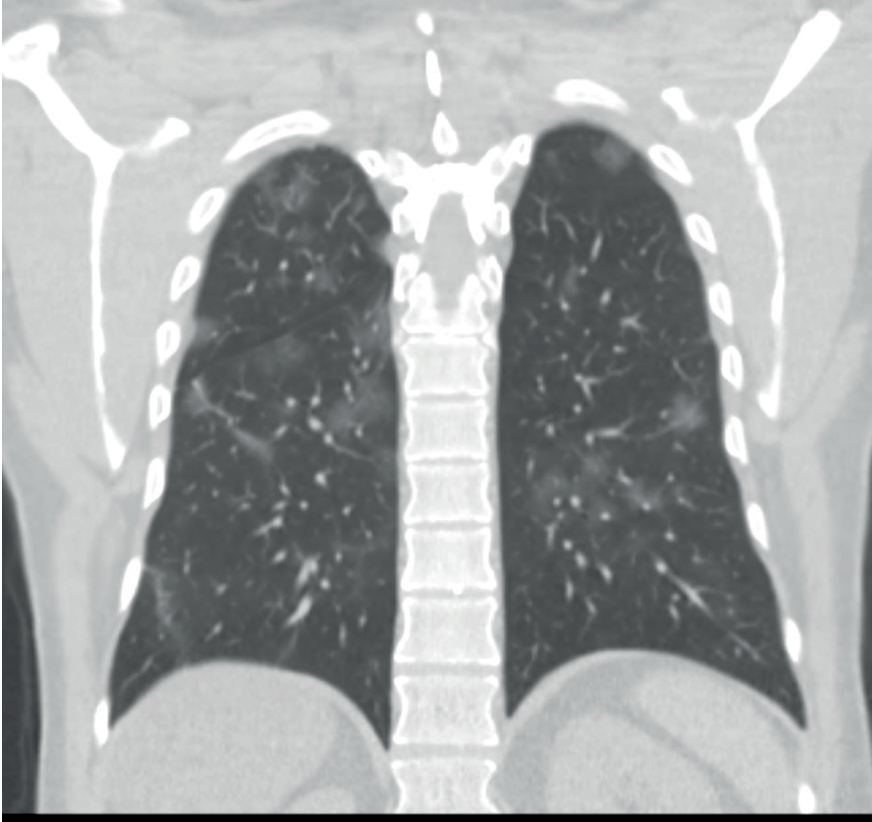
Resim 2: AP akciğer röntgenogramında, yoğun bakım koşullarında entübe ve monitorize olguda her iki akciğer orta ve alt zonlarda COVID-19 pnömonisine bağlı yaygın pnömonik konsolidasyonlar.



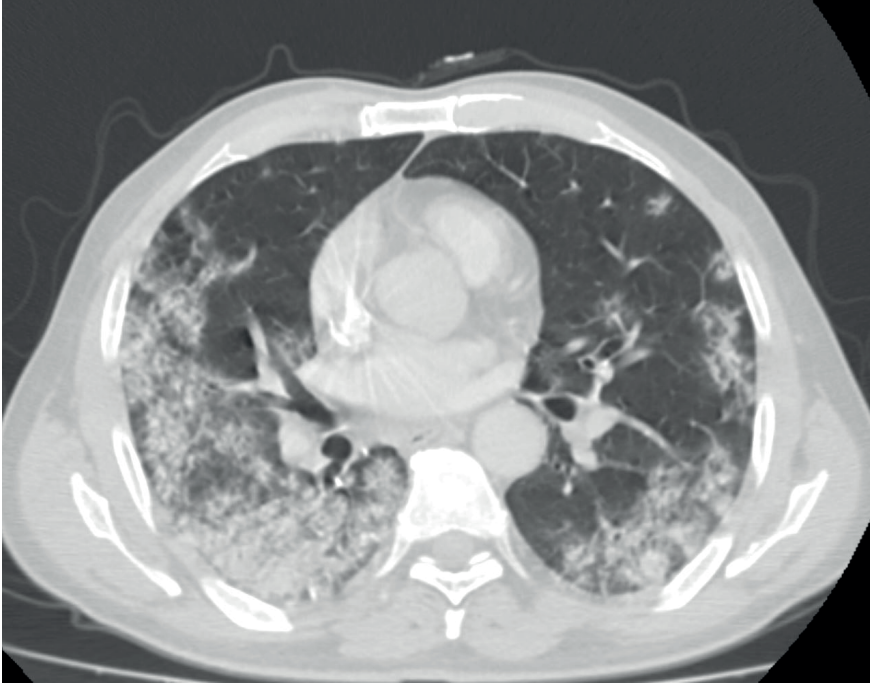
Resim 3: Toraks BT aksiyal planda, her iki akciğer periferel kesimlerinde buzlu cam dansitesinde infiltrasyonlar.



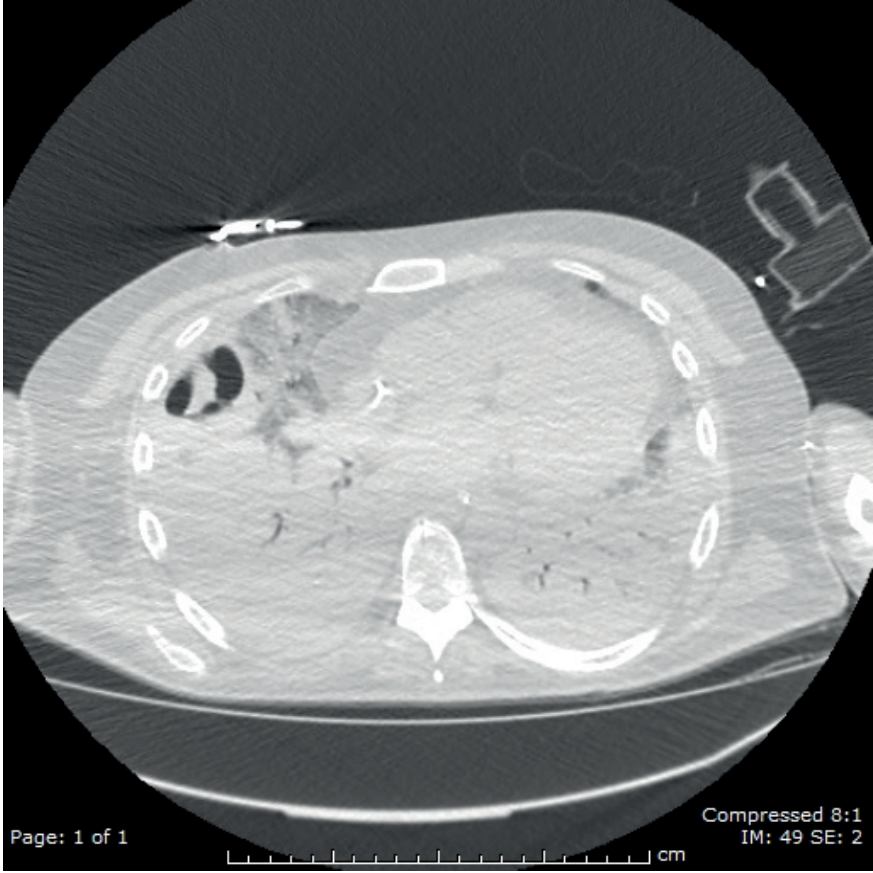
Resim 4: Toraks BT aksiyal planda, her iki akciğerde yaygın buzlu cam opasiteleri ve poseriorlarda belirgin olmak üzere periferik pnömonik konsolidasyonlar.



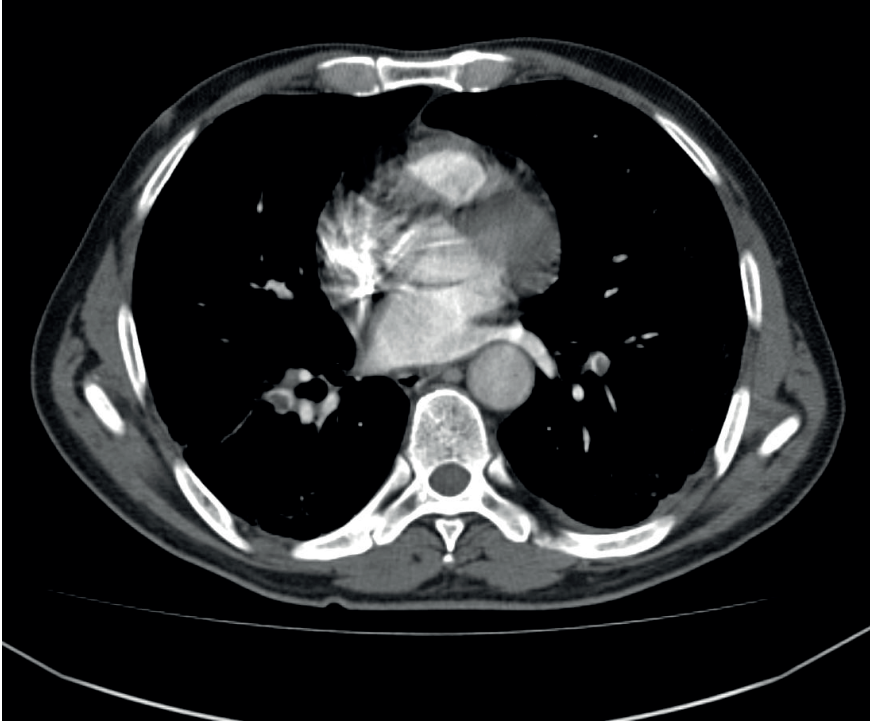
Resim 5: Toraks BT koronal reformat planda, her iki akciğerde yer yer nodüler tarzda multipl buzlu cam opasiteleri.



Resim 6: Toraks BT aksiyal planda, her iki akciğerde posterior ve periferik kesimlerde belirgin olmak üzere yaygın pnömonik konsolidasyonlar ve buzlu cam dansiteleri.



Resim 7: Toraks BT aksiyal planda, her iki akciğerde ARDS'ye bağlı konsolidasyonlar, minimal hava bronkogramları ve buzlu cam dansitelerine ek olarak sağ akciğerde kaviter lezyon gelişimi.



Resim 8: Toraks BT aksiyal planda, COVID-19 pnömoni takipli olguda her iki akciğer alt lobda pulmoner tromboemboli.

COVID-19 ERIŞKİN HASTA YÖNETİMİ

Doç. Dr. Fatmanur OKYALTIRIK, Uzm. Dr. Nuran GÖKBULUT,
Uzm. Dr. Esat HAYAT, Uzm. Dr. Hamza OGÜN

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

SARS CoV -2 tarafından oluşturulan Coronavirus hastalığı (COVID-19), Mayıs 2020 itibariyle Dünyada 80'den fazla ülkede raporlanmış ve yaklaşık beş milyon insanı etkileyerek 300.000'den fazla ölüme yol açmıştır (1).

COVID-19 hastaların %80 inde hafif hastalık , %15 sinde ağır , %5 kritik hastalık olarak seyretmekte ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmektedir s(2) .

Bu vakaların ilk semptomdan ve hastane başvurusundan itibaren doğru tanınması, evrenmesi, takip ve tedavi gerekliliklerinin belirlenmesi hem hasta açısından hayati önem taşımakta, hem de sağlık sunumu ve imkanlarının verimli kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Pandemi döneminde hastaneye başvuran hastaların ilk aşamada ön tirajda SARS-CoV 2 enfeksiyonuna bağlı olabilecek ateş, öksürük, nefes darlığı , boğaz ağrısı açısından daha önce eğitilmiş personel tarafından sorgulanması ve ayrıca yönlendirilmesi önerilmektedir. COVID olası olan hastalar diğer nedenlerle başvuran hastalardan ayrıldıktan sonra olası COVID hastaları da satürasyon düşüklüğü, taşikardi , solunum sayısı açısından değerlendirilerek acil müdahale gerekli ise COVID Acil , değilse COVID Polikliniğe yönlendirilmelidir.

COVID Polikliniği diğer hastalardan ayrı bir alanda tüm personelin N95 maske, gözlük, siperlik, önlük , eldiven galoştan oluşan kişisel koruyucu ekipmanla (KKE) çalıştığı , hastaların ayrı odalarda değerlendirilerek tetkik edildiği bir alan olarak dizayn edilmelidir. Mümkünse hasta tetkikleri tamamlanana kadar kendisine ayrılmış odada tek kişi olarak kalmalıdır. Bulaşı engellemek ve enfekte alanı

sınırlamak için nazofarengeal sürüntü örneklerinin aynı ortamda alınması avantaj sağlayacaktır.

Sağlık bakanlığının yayınlayarak güncellediği rehbera paralel olarak öncelikle fizik muayene ve yatış endikasyonu gerektirecek risk faktörlerini tanımlamak için tetkikleri planlanır. Tansiyon, nabız, solunum sayısı, ateş, satürasyon ölçümü sonrasında hemogram, CRP, prokalsitonin, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri , LDH, ferritin, elektrolitler, troponin I, BNP yanısıra koagülasyon parametreleri, D dimer, INR, aPTT , kan gazı istemleri yapılır. Pa akciğer grafi ve/veya hastanın klinik durumuna göre kontrastlı yada kontrastsız Toraks BT çekilir.

Radyolojik tetkikler için eğitimli personel eşliğinde, daha önce belirlenen COVID hastası taşıma koridoru izlenerek, başka bir hasta ya da personelle karşılaşma olmaksızın çekim yapılarak odasına getirilir.

COVID polikliniğinde hasta yönetimindeki en önemli karar ; mevcut klinik, radyolojik ve laboratuvar parametrelerine ve sosyal koşullara göre hastanın ayaktan yada yatarak tedavisini planlamak olacaktır.

Ateş , kas/ eklem ağrısı, öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyonu olan komplike olmamış yada hafif pnömoni olan hastalar (Solunum sayısı <30, oda havası satürasyon >90) , herhangi bir gruptan risk faktörü tanımlanmadıysa (Tablo 1) ve evde bakım/ izolasyon şartlarını sağlayabiliyorsa PCR örnek alındıktan sonra güncel rehbera göre tedavi düzenlenip ilaçları hastane eczanesinden verilerek evde takip ve tedavi edilebilirler.

1. Evde takip edilen komplike olmamış yada hafif pnömonili hastalar;

A. PCR Pozitif olan hastalar ; tedavi ile klinik olarak düzelme mevcutsa , tedavi tamamlanır ve sonrasında 14 gün evde izole edilir. Klinik düzelme yok yada kötüleşme varsa tekrar hastaneye çağrılarak değerlendirilir.

B. PCR negatif olan (klinik, radyolojik COVID tanısı alan) hastalar; tedavi ile klinik olarak düzelme mevcutsa tamamlanır ve sonrasında 14 gün evde izole edilir. Klinik düzelme yok yada kötüleşme varsa tekrar hastaneye çağrılarak 2. PCR alınır ve tekrar değerlendirilir (4).

Tablo 1: Risk faktörleri

Grup 1 Klinik özellikler	Grup 2 Vital Bulgular	Grup 3 Laboratuvar	Grup 4 Radyoloji
Yaş>50	Konfüzyon	D dimer >1000ng/ml	Bilateral , multi lobar tutulum
Akciğer hastalığı	Solunum hızı >22 /dak	Lenfosit. Mutlak sayısı <800 µl	48 saat içinde radyolojik olarak lezyonlarda >%50 progresyon
Diyabet	Nb >125	CRP>40 mg/l	
Kronik böbrek yetmezliği	TA <90	Ferritin >500 ng/ml	
Hipertansiyon	Satürasyon < 93 oda havası	Troponin I , BNP yüksekliği	
Kardiovasküler hastalık	Pa O ₂ / FIO ₂ <300	LDH yüksekliği	
Transplantasyon yada immünsüpresyon öyküsü			
Obezite BMI>30			
Malignite öyküsü			

2. Hastanede takip kararı verilen ağır pnömonisi olan ve kritik hastalar;

Risk faktörleri eden biri (Tablo 1) nedeniyle hastanede takip kararı verilen ve ek olarak solunum sayısı >30, oda havası satürasyon <90 olan hastalar ağır pnömoni olarak değerlendirilir. Servise kabul edilen hasta tek kişilik odada takip edilir. Fiziksel şartların uygun olmadığı durumlarda, PCR pozitif olduğu bilinen iki hasta aynı odada takip edilebilir.

Hastalardan yatışın ilk gününde , takiplerde ve taburculukta istenecek tetkikler klinik durum göz önüne alınarak planlanır(Tablo 2)(3) .

Tablo 2: 3 ve 5 numaralı kaynaktan modifiye edilmiştir.

COVID 19 takip parametreleri		
Laboratuvar parametreleri	Hemogram BUN, üre, kreatinin, glukoz,AST, ALT , Alkali fosfataz, GGT , LDH, Na, K, Ca, Mg, HbA1c, Bilirübinler, total protein, Albumin CPK, CK INR , aPTT, fibrinojen Kan gazı (Desatüre hastalarda)	Hemogram ve lenfosit sayısı , karaciğer, böbrek fonksiyonları ve metabolic panel testlerinin günlük takibi önerilir.
Viral seroloji	HIV, HBV, HCV panel	
Prognostik laboratuvar tetkikleri	D-dimer Ferritin Prokalsitonin CRP/Sedimentasyon LDH EKG , Troponin I, BNP	Prognostik laboratuvar parametrelerinin 2-3 günde bir takibi önerilir. EKG :QT uzatan ilaç kullanılacaksa tedavi öncesi QTc kontrolü, 24-48 saat içinde tekrar kontrol QT>500 ise tedavi değişimi ??
Kan kültürü 2 set	Yatışta , klinik gereklikte	
Sars-CoV2 PCR test	Yatışta pozitif ise 24 saat arayla 2 kez test (konfirmasyon amacı ile) Tedavi sonrası kontrol amaçlı 24 saat arayla 2 kez (negative konfirmasyonu için)	
Solunumsal viral panel	İnfluenza, parainfluenza, metapneumovirüs vs..	
Balgam Kültürü	Klinik gereklilik halinde	
ARB, Mikobakteri kültürü	Klinik gereklilik halinde	
İdrarda legionella, pnömokok antijeni	Yatış günü	

COVID 19 takip parametreleri		
Radyoloji	Pa akciğer grafi: Portable X-Ray cihazı ile yatışın 4. gününde, klinik stabilse tedavi tamamlandıktan sonra 5-7.günde çekilebilir. Toraks BT; Yatışta çekilmediyse klinik gereklilikte kontrastlı/ kontrastsız/tam doz/ düşük doz	
Bronkoscopi	Acil endikasyonlar dışında önerilmez	
IL-6	Klinik gereklilik halinde sitokin fırtınası düşünülüyorsa	

COVID-19 ağır pnömoni tanısı ile takip edilen ve solunum yetersizliği gelişen hastalar yoğun bakım ünitesinde (YBU) ya da entübasyon gerekliliği yoksa ara YBU de tedavi edilir.

Tedavi protokolü tamamlanarak taburcu edildikten sonra klinik gereklilik durumuna göre;

- Taburculukta satürasyon düşüklüğü nedeniyle verilen evde uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) devamına karar verilmesi ve değerlendirilmesi,
- Antikoagülan kullanımı ile taburcu edilen hastalarda gereken hemogram, platelet sayısı, d dimer, kontrolleri
- Radyolojik ve fonksiyonel kontrol

amacı ile hastalar 14-28 gün sonra COVID kontrol polikliniğine çağrılır. PA akciğer grafi, geç rezolüsyon gösteren hastalarda gereklilik halinde Toraks BT, laboratuvar testleri , SARS-CoV 2 PCR kontrolü, antikor testi, solunum sıkıntısı devam eden hastalarda PCR negatifliği konfirme edilerek SFT, DLCO, 6 MWT planlanabilir.

Kaynaklar

- 1) Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020 Feb 10;41(2):145-151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- 2) WHO Situation report 119 .https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200518-COVID-19-sitrep-119.pdf?sfvrsn=4bd9de25_4
- 3) Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment , Version 3.1 5/8/2020 3:45PM Guidance : <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/mass-general-COVID-19-treatment-guidance.pdf>
- 4) Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Merkezi Bilim Kurulu Çalışması, 14 Nisan 2020 https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file
- 5) International Pulmonologist's Consensus On COVID-19 2nd Edition, 2020

COVID-19 PANDEMİSİNDE ÇOCUK HASTALARIN YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Özden TÜREL, Uzm. Dr. Burcu BURSAL DURAMAZ,
Uzm. Dr. Hakan YAZAN, Prof. Dr. Erkan ÇAKIR,
Doç. Dr. Ufuk ERENERK, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

Ülkemizde 11 Mart 2020 tarihinde ilk vaka görülmesi sonrası, hastanemizde Bilim Kurulu oluşturularak, pandemi kararları alınmaya başlandı. Bu kararlar gereğince ve Sağlık Bakanlığı kılavuzuna (1) uygun olarak çocuk hastaların triaj ve izolasyonun uygulanabileceği aşağıdaki alanlar oluşturuldu ya da düzenlendi:

1. Ön değerlendirme:

Hastane dışında ya da acile çok yakın bir yerde bulunan, hastaneye başvuran tüm hastaların COVID-19 belirtileri açısından hızla sorgulandığı, alan olarak oluşturuldu (2). Tüm personelin kişisel koruyucu giysileri (önlük, tıbbi maske, gözlük ve yüz koruyucu) eksiksiz kullanması sağlandı. Hastalara son 14 gün içinde kendisi veya ev halkından birinin yurtdışı seyahat öyküsü, son 14 gün içinde solunum yolu hastalığı nedeni ile hastaneye yatış öyküsü veya COVID-19 hastalığı tanısı alma öyküsü soruldu. Ateş ölçümü yapılarak ateşi olanlar ya da öyküde ateş, öksürük, nefes almakta güçlük şikayeti olan hastalara cerrahi maske takılarak ve el hijyeni sağlanarak çocuk COVID polikliniği'ne yönlendirildi. Tüm sorgulamalar sonucunda COVID-19 açısından düşük riskli olarak kabul edilenler şikayeti yönünde değerlendirilmek üzere çocuk poliklinikleri'ne gönderildi Genel durumu stabil olmayan hastalar çocuk acil servis triaj alanına alındı.

2. Çocuk COVID poliklinikleri:

Sağlık personeli dışında sadece hastanın ve bir yakınının bulunduğu izole muayene odalarından oluşturuldu. Bu odalar özellikle havalandırması olan odalardan seçildi. Burada çalışan doktor ve hemşireler kişisel koruyucu giysilerini hava kaynaklı/damlacık/temas izolasyon önlemleri sağlayacak şekilde protokollerine uygun şekilde kullandılar (1-3). Aerosolizasyon gereken işlemler (örnek alma, entübasyon, aspirasyon gibi) işlemler gerekecekse N95 maske kullanıldı. COVID polikliniklerinde hastalardan bir kez daha ayrıntılı anamnez alındı. Fizik muayene, tam kan sayımı ve akciğer grafisi gibi tetkikler istendi. Olası vaka tanımına uyan hastalardan COVID-19 için PCR örnekleri alındı. Gerekli formlar doldurularak bildirimler yapıldı. Evde izlem kararı alınan hastalara izlem süresi, izlemde uyulması gereken kurallar, kişiler arasında bulaşmayı engelleyici önlemler ve kişisel hijyen konusunda bilgiler verildi. Hastalığın kötüleşme bulguları ve hastaneye tekrar başvurusu gereken durumları içeren bir bilgilendirme yapıldı (1-4). Altta yatan hastalığı olan veya klinik olarak yatarak takip edilmesi gerektiği düşünülen hastalar COVID servisine nakledildi. Olası vaka tanımına uymayan ancak müşahade gerektiren hastalar çocuk acile veya çocuk polikliniklerine yönlendirildi.

3. Çocuk acil COVID dışı alan (Düşük Riskli Alan):

Çocuk acil servis içerisinde COVID-19 açısından şüpheli olmayan hastaların takip ve tedavilerinin yapıldığı alan olarak oluşturuldu. Bu alanda görev yapan sağlık çalışanları ve hastalar ortamda bulundukları süre boyunca cerrahi maske kullandılar.

4. Çocuk acil COVID alanı:

Acil servise başvuran ve COVID-19 açısından olası veya kesin tanı ya da aciliyetinden dolayı anamnez alınamayan olguların acil tıbbi işlemlerinin yapıldığı acil servis alanı olarak belirlendi. Bu bölümde

hastaya müdahale eden personel kişisel koruyucu giysileri (N 95) dahil olmak üzere) kullandılar.

5. Çocuk COVID servisi (Yüksek Riskli Alan):

Yatış gereken şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarının takip ve tedavisinin sağlandığı alan olarak oluşturuldu. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı, asistanı ve hemşirelerden oluşan bir ekip görevlendirildi. Bu alanda çalışan sağlık personeli kişisel koruyucu giysileri (N95) dahil olmak üzere) kullandılar. Hastalar ayrı ayrı odalarda izole edildiler (1-4).

Epidemioloji

Aralık 2019'da Çin'de, yeni ağır akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'ye bağlı ortaya çıkan COVID-19 hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Pandeminin başlarında, hastalığın yalnızca erişkinleri ve özellikle yaşlıları etkilediği; çocukların ise nozokomiyal maruziyetlerinin az olması ve hayvanlarla daha az temaslarından dolayı, enfeksiyona yakalanmadıkları düşünülmüştür. Ancak vaka bildirimleri arttıkça çocukların da SARS-CoV-2 ile enfekte olabildiği, fakat daha az belirti gösterdikleri anlaşılmıştır (5). Çocuklarda ağır hastalık ve ölüm oranları erişkinlere kıyasla oldukça düşüktür. Asemptomatik ya da hafif hastalığı olan çocuklar hastaneye başvurmadığından, gerçek enfeksiyon oranını tahmin etmek güçtür. Çocuklarda bildirilen ilk vaka 20 Ocak'ta ailesi ile birlikte Çin'de Wuhan şehrini ziyaret eden bir çocuktur. İlerleyen dönemde Çin'de yapılan çalışmalarda vakaların %0,9-2,4'ünü çocukların oluşturduğu görülmüştür. 28 Ocak- 26 Şubat arasında laboratuvar kanıtlı 171 çocuğun incelendiği bir çalışmada yaş ortalaması 6.7 olup erkek/kız oranı 1,5 olarak görülmüştür (6). 25 Ocak'ta Malezya'da 2 çocuk (2 ve 11 yaşlarında), 31 Ocak'ta Almanya'da 1 çocuk, 5 Şubat'ta Singapur'da 6 aylık bir bebek ve 11 Şubat'ta Vietnam'da 3 aylık bebekte COVID-19 saptanmıştır. Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), 0-17 yaş vakaların oranını %3,14 olarak bildirilmiştir (7). Salgının başlangıcında

endemik bölgelerde bulunmak veya endemik bölgelere seyahat etmiş kişilerle temas etme öyküsü önemli bir ipucu iken hastalığın zamanla dünyaya yayılıp tüm ülkelerde görülmeye başlamasıyla aile içi temas çok daha önem kazanmıştır. Çocuklarda genellikle aile çevresi içinde veya dışında enfekte bir yetişkin ile temas öyküsü mevcuttur (8, 9). Nadiren enfeksiyonun kaynağının tespit edilemediği ve ailesinden önce enfekte olan çocuklar da bildirilmiştir (10).

Belirti ve Bulgular

Yetişkinlere kıyasla, SARS-CoV-2 enfeksiyonu çocuklarda daha hafif bir klinik tabloya yol açmaktadır. Çin'den 2143 vakanın yer aldığı bir çalışmada, hastaların %4,4'ünün asemptomatik, %50,9'unun hafif ve %34,1'inin orta seyirli olduğu bildirilmiştir. Ciddi ve kritik olgular en sık 1 yaş altında görülmüştür (11). Çocuklarda en sık belirtiler öksürük, boğaz ağrısı, ateş, ishal, halsizlik, burun akıntısı, kusma ve burun tıkanıklığıdır. Chen ve arkadaşları 112 gün ile 17 yaş aralığındaki 20 çocuktan oluşan vaka serisinde, ateşin hafif ve orta düzeyde olabileceği gibi hiç görülmeyebileceğini de vurgulamışlardır (12). Çocuklar daha az belirgin bir proinflatuar sitokin cevabı oluşturduklarından ARDS gelişimine daha az yatkındırlar.

Bulaşıcılık

Çocuklarda viral atılım süresi hakkında yeterli bilgi yoktur ve bildirilen süreler hastadan hastaya değişmektedir. Annesinde COVID-19 pnömonisi olan 6 aylık bir bebek, asemptomatik olmasına karşın nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanmış ve PCR testinin 17 günde negatifleştiği gösterilmiştir. Aynı hastada, dışkıda viral PCR 2. günde negatifleşirken, 9. günde tekrar pozitifleşmiştir (8).

Laboratuvar Bulguları

Hastalığın erken evresinde, kan sayımında beyaz küre sayısı normal veya azalmış, lenfosit sayısı azalmış olarak saptanır. Bazı hastalarda karaciğer enzimleri, kas enzimleri ve miyogloblin seviyelerinde

artış olabilir. Hastaların çoğunda C-reaktif protein (CRP) artmış, prokalsitonin (PCT) ise normaldir. PCT'nin $>0,5$ ng/ml olduğu durumlarda bakteriyel koenfeksiyon akla gelmelidir. Ağır vakalarda D-dimer yükselmesi ve ilerleyici lenfopeni görülebilir (12).

Komorbidite

CDC tarafından 18 Mayıs 2020'de paylaşılan verilerde, en sık altta yatan durumlar obezite ve astım olup takiben nörolojik, metabolik, gastrointestinal, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Hastaların %36'sında ise herhangi bir komorbidite saptanmamıştır (13). Amerika'da yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 tanılı çocukların %39'unda altta yatan bir hastalık tespit edilmiş ve sırasıyla astım (%20), nörolojik hastalıklar (%6), diyabet (%3), obezite (%2), kardiyak hastalıklar (%3), hematolojik hastalıklar (%3) ve onkolojik hastalıklar (%1) olarak bildirilmiştir (14).

Pediyatrik COVID-19 Hastalarında Radyolojik Değerlendirme

223

Ateş ve kuru öksürük başta olmak üzere kusma, ishal, taşipne, boğaz ağrısı gibi semptomlarla ortaya çıkan COVID-19, çocukluk çağı viral enfeksiyonlarıyla benzer semptomlara neden olduğu için mutlaka ileri tetkikler gerektirir. Solunum örneklerinde virüsü saptamak altın standart olsa da bu her zaman mümkün değildir. Klinik olarak COVID 19 şüphesi olan veya COVID-19'lu bir kişiyle temas öyküsü olan hastaların birincil testlerinden bir tanesi de akciğer grafisidir. Fizik muayenede solunum sesleri normal olsa da COVID-19 şüpheli her hastadan akciğer grafisi istenmelidir. Çocuklarda akciğer grafisi bulguları yetişkinler kadar net tanımlanamamıştır (15). Hafif vakalarda küçük infiltrasyonlar, periferde intertisyel değişiklikler olurken; daha ağır vakalarda bilateral multipl opasiteler, bilateral ve unilateral yama tarzı infiltrasyon ve plevral efüzyon görülebilir (16).

Çocuklarda tanıda bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımı, olası radyasyon yan etkisi ve klinik olarak daha hafif seyretmesinden dolayı

yetişkinlere göre daha azdır. COVID-19'lu hasta ile temas öyküsü olan, solunum sekresyon örneklerinde virüs izole edilemeyen, klinik bulguları özgün olmayan antibiyotik tedaviye rağmen devam eden hastalara ve akciğer grafisinin tanıda yetersiz kaldığı durumlarda, tanıyı desteklemek amacıyla, BT çekilebilir (17). Klinik durumu kötü, yoğun bakım yatışı gereken hastalarda da BT, tedavi seçenekleri ve akciğer komplikasyonlarını değerlendirmek amacıyla, istenebilir. Tek veya iki taraflı, daha çok periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleri sık görülen tomografi bulgularındandır. Ayrıca tek veya iki taraflı yamasal infiltrasyon, interstisyel tutulum, hava bronkogramları görülebilir. COVID-19 çocuklarda, yetişkinlere göre, klinik olarak çok daha iyi seyrettiğinden ve radyasyon etkilerinden dolayı, akciğer BT çekilmeden önce hasta iyi değerlendirilmelidir.

Pediatride COVID-19 Tanısında Zorluklar ve Ayırıcı Tanı

Yetişkin hastalara göre çocuklarda COVID-19 tanısı konmasında bazı zorluklar vardır. Çocukluk çağında, gelişmekte immün sistemden dolayı, diğer viral enfeksiyonlar sık görülür. Bu viral hastalıklar, COVID-19 benzeri semptomlarla ortaya çıkabilir. Ateş, yetişkinlerde büyük oranda görünürken, çocuk hastalarda daha azdır. Olası diğer viral etkenlerin de çoğunlukla ateşe sebep olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Orofaringeal ve nazofaringeal PCR virüsü göstermede her ne kadar çok duyarlı olsa da çocuk hastalarda örnek alma zorluğundan dolayı duyarlılığın düşebileceği akılda bulunmalıdır.

COVID-19 hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açtığı için, ayırıcı tanıda diğer viral ve bakteriyel etkenlere bağlı enfeksiyonlar da akılda bulundurulmalıdır. İnfluenza, parainfluenza, adenovirus, respiratuar sinsisyel virüs (RSV), metapnömovirus gibi viral etkenler benzer klinik tabloya yol açabilir. Şüpheli hastalarda bu viral panelin çalışılması ayırıcı tanıda çok katkı sağlar. Ateş ve öksürük ile başvuran hastalarda bakteriyel pnömoniler de araştırılmalıdır. Mikoplazma pnömonisi viral pnömonilere benzer akciğer grafisi bulgularıyla ortaya

çıkabilir. Klinik şüphe halinde solunum yolu örneğinde *Mycoplasma pneumoniae* PCR ya da PCR yapılamıyorsa enzim immünoassay [EIA]) yöntemi ile serumda *M. pneumoniae* IgM ve IgG araştırılmalıdır. Diğer bakteriyel pnömonilerde lobar tutulumun yanında akciğerde yamasal infiltrasyonlar görülebilir. COVID-19 olgularında hemogramda lenfopeni varken, bakteriyel pnömonilerde nötrofil hakimiyeti vardır ve antibiyotik tedavisine iyi yanıt verir.

Altta yatan kronik akciğer problemi olan hastalarda akut alevlenme, COVID-19 kliniğine benzer tablolara yol açabilir. Bu hastalarda bu iki durumun ayrımı dikkatlice yapılmalıdır. Öncelikle hastanın klinik bulguları değerlendirilmeli ve COVID-19 hastasıyla temas varlığı veya ailede öksürük, ateş şikayetleri sorgulanmalıdır. Yeni ve eski grafileri mutlaka karşılaştırılmalı, yeni infiltrasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Solunum sekresyon örnekleri alınarak sonuçlarına göre tedavi planlanmalıdır.

Tedavi

225

Halihazırda COVID-19'a özgün bir antiviral ilaç yoktur. 300'den fazla klinik çalışma devam etmektedir. Genel prensip olarak yatak istirahati ve destek tedavisi (yeterli sıvı ve kalori alımı, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması) gereklidir. Asemptomatik enfeksiyon, üst solunum yolu enfeksiyonu ve hafif pnömonide geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinden kaçınılmalıdır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberde çocuklarda kullanılabilecek ilaçların dozları ve süreleri belirtilmiştir (Tablo 1) (1).

Antiviral etkinliği olan ilaçlar

Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin (KL) 1944'ten beri kullanımda olan antimalariyal bir ilaçtır. Endozomal pH'yı değiştirme yeteneği sayesinde Borna hastalığı virüsü, avian lösemi virüsü ve Zika virüs enfeksiyonu gibi birçok hastalığa karşı geniş spektrumlu anti viral etkisi olabileceği düşünülmektedir. İn vitro

ortamda SARS-CoV'nin hücre membranına füzyonunu engellediği gösterilmiştir. Ayrıca nükleik asit çoğalması, viral proteinlerin glikozilasyonu, virüs transportu ve virüs salınımı gibi basamaklarda da inhibe edici etkisi mevcuttur (18). İn vivo olarak da immünmodulasyon yoluyla sinerjistik etki gösterebildiği öne sürülmektedir. Oral yolla alındıktan sonra akciğerlere ve tüm vücuda dağılır. COVID-19 pnömonisi tanımlı bir grup hastada 5 gün içerisinde klorokin fosfat kullanıldığında boğaz sürüntüsünde PCR pozitifliğini %50 oranında negatifleştirdiği bildirilmiştir (19). Hidroksiklorokin (HKL)'nin invitro antiviral ve profilaktik aktivitesi KL'den yüksek bulunmuştur; Yan etkisi de daha azdır (20). 6 yaş altı çocuklarda hidroksiklorokin sülfatın kullanım onayı yoktur. Kullanılacak ise "Bilgilendirilmiş Onam Formu" doldurulmalıdır. Yan etkiler arasında Q-T uzaması yer aldığından tedavi öncesinde EKG incelenmelidir. Kritik hastalarda ve Q-T aralığını uzatan diğer ilaçlar (azitromisin, florokinolon vs.) kullanılıyorsa, takipte de EKG izlemi yapılmalıdır. Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır.

22 Mayıs 2010'de yayınlanan, ABD'de 96.000 hastanın araştırıldığı, bir çalışmada KL veya HKL'nin tek başına ya da azitromisinle birlikte kullanıldığında tedavide bir fayda sağlamadığı gibi ventriküler aritmi nedeniyle mortalite riskini arttırdığı bildirilmiştir (21). Ancak farklı görüşte olan ve tedavinin faydalı olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (22, 23).

Remdesivir

Remdesivir, geniş spektrumlu antiviral etkinliğe sahip RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü bir ilaçtır. Amerikan Gıda ve İlaç Cemiyeti acil durumlarda ağır COVID-19' lu erişkin ve çocuklarda remdesivir kullanımını onaylamıştır. Remdesivirin plaseboyla karşılaştırıldığı faz 3, randomize, çift kör çalışmanın ön sonuçlarında COVID-19 tanısıyla hastanede yatan erişkinlerde iyileşme süresini kısalttığı görülmüştür (24).

Lopinavir/ritonavir

Lopinavir (LPV) insan immün yetmezlik virüs tip 1 (HIV-1) proteaz inhibitörüdür. LPV' in yarılanma ömrünü uzatan ritonavir ile kombinasyonu (LPVr) SARS-CoV'li hastalarda ve doku kültüründe etkili bulunurken MERS-CoV'deki etkisi tartışmalıdır. Randomize kontrollü bir çalışmada (MIRACLE çalışması) LPVr ve IFNb kombinasyonunun MERS-CoV enfeksiyonunda etkisi araştırılmaktadır. Türkiye'de 14.04.2020 tarihli COVID-19 rehberinde, çocuk hastalarda klinikte ilerleme durumunda veya diğer ilaçlara alternatif bir ajan olarak kullanılması önerilmiştir.

LPV karaciğerde metabolize olduğundan hafif-orta karaciğer yetersizliğinde dikkatle kullanılmalıdır. Ağır karaciğer yetersizliğinde ise kontrendikedir. LPVr, PR mesafesini uzatarak 2. ve 3. derece kalp bloğuna neden olabilir. LPVr, konjenital QT uzaması sendromunda ve hipokalemide dikkatle kullanılmalıdır. Çocuklarda en sık yan etkiler kusma (%21) ve döküntü (%12)'dür. CYP3A enzimi ile metabolize olan veya CYP3A enzim aktivitesini etkileyen ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Serbest bilirubini arttırabildiğinden sarılığı olan çocuklarda kullanılmamalıdır (25). 14 günden küçük yenidoğanlarda lopinavir ve ritonavirin güvenlik, etkinlik ve farmakokinetik profilleri belirlenmemiştir

Tablo 1: Çocukluk çağında tedavide kullanılabilecek ilaçların dozları ve uygulama şekilleri

İlaç adı	Günlük Çocuk Dozu ve Uygulama Yolu
İlk tercih	
Hidroksiklorokin, 200 mg Tablet ± Azitromisin 200 mg/5 mL süsp, 500 mg tb1	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 1-5 ay çocuklar 10 mg/kg/doz (maks doz 500 mg/doz) > 6 ay çocuklar ve adölesanlar 10 mg/kg ilk gün tek doz (maks doz 500 mg/doz), Devamında 5 mg/kg günde tek doz 2-5 gün boyunca (maks doz 250 mg/doz) toplam 5 gün
İlerleme Durumunda veya Alternatif Tedavi	
Lopinavir 250 mg/ Ritonavir 50 mg tablet	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

Çocuklarda tedavi uygulamaları

Çin'de 25 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada 12 (48%) olguya antiviral tedavi (interferon, arbidol, oseltamivir, lopinavir/ritonavir) uygulanmıştır. Ağır pnömoni nedeniyle PICU'da takip edilen 2 olguya interferon, antibiyotik, oseltamivir, lopinavir/ritonavir, IVIG (2 g/kg), kortikosteroid (2 mg/kg) verilmiştir. Bir hastaya hemodiyafiltrasyon ve plazma değişimi de yapılmıştır. Ölüm gözlenmemiştir (26).

Salgının erken döneminde Çin'de çocuklarda interferon-α2b nebulizasyonu (hafif vakalarda 100.000–200.000 IU/kg, ağır olgularda 200.000–400.000 IU/kg, günde 2 kez 5-7 gün şeklinde); lopinavir/ritonavir (200 mg/50 mg) 7–15 kg çocuklarda 12 mg/3 mg/kg, 15–40 kg çocuklarda ise 10 mg/2.5 mg/kg olarak uygulanmıştır (12). Ancak bu ilaçların etkin ve güvenilir olduklarına dair yeterli kanıt yoktur. Steroidler, hızla kötüleşen akciğer görüntülemesi ve ARDS (akut respiratuar distres sendromu), toksik semptomlar, ensefalit veya

ensefalopati, hemofagositik sendrom ve diğer ciddi komplikasyonlar ve septik şok dışında önerilmemiştir. İntravenöz immünglobülinler ağır vakalarda endike olduğunda (1.0 g/kg/gün, for 2 gün veya 400 mg/kg/gün, 5 gün) kullanılmıştır.

Deneysel ilaçlar

Filogenetik analizler sonucu SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile benzer reseptörleri kullanarak hücreye bağlandığı gösterilmiştir. ACE2'nin SARS-CoV reseptörü olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ACE2 reseptörünün aşırı ekspresyonunda hastalığın şiddetinin arttığı görülmüştür. SARS-CoV spike proteininin fareye enjeksiyonu, ACE2 ekspresyonunu azaltarak, akciğer hasarını arttırmıştır. Bu deneylerden ACE2'nin hem virüsün hücreye girişindeki reseptör olarak hem de akciğer hasarından koruyucu rol oynadığı görülmektedir. SARS-CoV-2 spike proteini insan ACE2 reseptörüne daha kuvvetli bağlanmaktadır. Yakın bir zamanda hücre kültüründe Ig'e bağlı çözünebilir ACE2 veya camostat mesylate adında özgün olmayan proteaz inhibitörünün SARS-CoV-2'nin S proteinini içeren yalancı virüsü inhibe edebileceği gösterilmiştir. Yüksek dozda (100mg/ml) camostat mesylate SARS-CoV-2'nin çoğalmasını da kısmen azaltabilmiştir. Vero hücre kültüründe yapılan bir deneyde insan rekombinant çözünebilir ACE2 (hrsACE2)'nin doz bağımlı olarak virüsün hücreye tutunmasını engellediği ve viral çoğalmayı 1,000-5,000 kat azalttığı gösterilmiştir (27).

Shi ve ark. makalesinde SARS CoV-2 enfeksiyonunda 2 fazlı bir immün yanıt ortaya çıktığını savunulmaktadır (28). İnkübasyon döneminde ve başlangıç hafif dönemde özgün adaptif immün yanıt iyi ise enfeksiyonun sınırlanabilir. Bu evrede immün cevabı kuvvetlendirebilecek anti serum veya pegile IFN alfanın faydalı olabileceği belirtilmiştir. Konağın immün yanıtının iyi olmadığı ya da HLA ilişkili duyarlılık durumunda, hastalık sitokin fırtınası ve akciğer hasarının geliştiği ikince evreye ilerlemektedir. Yüksek lökosit sayısı ile birlikte lenfopeni kötü gidişatı

gösterir. Bu evrede IL-6, IL-1 ve TNF blokerleri faydalı olabilmektedir. Önceden IFN gama ile muamele edilmiş mezanşimal stromal/kök hücreler antiinflamatuvar etki yaparak faydalı olabilir. Hayvan deneylerinde bleomisin ilişkili akciğer hasarında vitamin B3 (niasin veya nikotinamid) tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Öksürük başlar başlamaz uygulanan B3 vitamini; Solunum sıkıntısı gelişmesi durumunda ise intratrakeal hyaluronidaz ve aynı zamanda hymecromone (4- Methylumbelliferone, 4-MU) uygulanmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir. SARS hastalarında, yüzey yapısal dikensi glikoprotein S'ye karşı oluşturulan monoklonal antikorların, virüs-hücre etkileşimini engelleyerek mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir (29). Griffithsia adındaki kırmızı yosundan elde edilen bir proteinin de glikoprotein S'yi inhibe ettiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (30). Çift sarmallı RNA ile aktive edilmiş kaspaz oligomerizatörü (DRACO)'nun enfekte hücrelerin apoptozonu indüklediği ancak sağlıklı hücrelere zarar vermediği düşünülmektedir (31). Arbidol (umifenovir), Rusya'da ve Çin'de influenzanın profilaksisi ve tedavisinde onaylı, geniş spektrumlu bir anti viraldir. SARS CoV-2 de invitro etkili bulunmuştur (32).

Çocuklarda yoğun bakım ihtiyacı gerekebilen durumlar

Çocuklarda COVID-19'a bağlı Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS) gelişimi çok nadir olarak bildirilmiştir. Tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir (33). Özgün bir tedavisi yoktur. Altta yatan hastalığın tedavisi, akciğeri koruyucu ventilasyon stratejisi ve diğer destek tedaviler uygulanır.

COVID-19 ile ilişkili olabileceği düşünülen bir başka ağır tablo, Kawasaki hastalığına benzeyen, multisistem inflamasyon sendromudur (34). Olgularda persistan ateş, inflamasyon bulguları (nötrofil artışı, CRP pozitifliği ve lenfopeni) ve tek veya çoklu organ disfonksiyonu (şok, kardiyak, respiratuvar, renal, gastrointestinal veya nörolojik) mevcuttur.

Ventilasyon desteği yanında antibiyotik, immün modifiye ajanlar ve antikoagülan tedavi gerekebilir.

Tablo 2: Pediatrik ARDS kriterleri

Yaş	Perinatal dönemle ilişkili akciğer hastalığı olanlar dışlanır		
Başlangıç Zamanı	Bilinen klinik hasarı takiben 7 gün içinde gelişmesi		
Ödemin Kaynağı	Kalp yetersizliği veya aşırı sıvı yüklenmesi ile tam açıklanamayan solunum yetersizliği		
Görüntüleme Bulguları	Akciğer parenkiminde yeni tutulum bulgularının olması		
Oksijenizasyon	Noninvazif Mekanik Ventilasyon	İnvaziv Mekanik Ventilasyon	
	PARDS Tam yüz maske BİPAP veya CPAP ≥ 5cm H ₂ O PF oranı ≤ 300 SF oranı ≤ 264	Hafif 4 ≤ OI < 8 5 ≤ OSİ < 7.5	Orta 8 ≤ OI < 16 7.5 ≤ OSİ < 12.3 Ağır OI ≥ 16 OSİ ≥ 12.3
	OI: Oksijenasyon indeksi = (FiO ₂ × ortalama hava yolu basıncı × 100)/PaO ₂ OSİ: Oksijenasyon saturasyon indeksi = (FiO ₂ × ortalama hava yolu basıncı × 100)/SpO ₂ PaO ₂ /FiO ₂ : P/F SaO ₂ /FiO ₂ : S/F		

Kaynaklar

- 1) T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Erişim adresi: https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/d-epo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf Erişim tarihi: 15 Mayıs 2020
- 2) Cao Y, Li Q, Chen J, Guo X, et al (2020) Hospital Emergency Management Plan During the COVID-19 Epidemic. Acad Emerg Med;27(4):309-11.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention. CDC 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) infection control. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>. Erişim tarihi: 15 Mayıs 2020
- 4) World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected 2020. Erişim adresi: [https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Erişim tarihi: 15 Mayıs 2020
- 5) Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in Shenzhen China: analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. medRxiv. (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20028423>
- 6) Lu, Xiaoxia, et al. SARS-CoV-2 infection in children. New England Journal of Medicine (2020).
- 7) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>
- 8) Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho, EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. Clinical and experimental pediatrics. 2020;63(4):125.
- 9) Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition) Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020;58:169-74.
- 10) Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. J Formos Med Assoc. 2020;119:670-3.

- 11) Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Pediatrics*. 2020;e20200702. doi:10.1542/peds.2020-0702
- 12) Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, Wang YS. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World journal of pediatrics*. 2020;1-7.
- 13) https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID-19_5.html
- 14) Debiase RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, Hanisch B. Severe COVID-19 in Children and Young Adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *The Journal of Pediatrics*. (2020).
- 15) Sankar J, Dhochack N, Kabra KS at al. COVID-19 in children: clinical approach and management. *Indian J Pediatr*. 2020.
- 16) Foust AM, Winant AJ, Chu WC et al. Pediatric SARS, H1N1, MERS, EVALI and now coronavirus disease (COVID-19) pneumonia. what radiologists need to know. *AJR Am Roentgenol*. 2020;30:1-9.
- 17) Li Y and Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *AJR Am Roentgenol*. 2020;4:1-7.
- 18) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020.
- 19) Huang J. Efficacy of Chloroquine and Lopinavir/ Ritonavir in mild/general novel coronavirus (CoVID-19) infections: a prospective, open-label, multicenter randomized controlled clinical study. 13 Feb 2020. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49263>
- 20) Yao X, Zhang M, Cui C et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9.
- 21) Mehra RM, Desai SS, Ruschitzka F, Patel NA. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *www.thelancet.com* Published online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- 22) Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020; 14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047

- 23) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 20, 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- 24) Beigel HJ, Tomashek MK, Dodd EL, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19-preliminary report. *N Eng J Med* 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print
- 25) Wang, Y., Zhu, L. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. *World J Pediatr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00353-5>
- 26) Zheng F, Liao C, Fan Qi-hong, Chen Hong-bo, Zhao Xue-gong, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Current Medical Science* 2010; 40: 1-6.
- 27) Monteil V, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2.
- 28) Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020 May;27(5):1451-1454.
- 29) Cheng Y, Wong R, Soo YO, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:44–46
- 30) Barton C, Kouokam JC, Lasnik AB, et al. Activity of and effect of subcutaneous treatment with the broad-spectrum antiviral lectin griffithsin in two laboratory rodent models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:120–127
- 31) Rider TH, Zook CE, Boettcher TL, et al. Broad-spectrum antiviral therapeutics. *PLoS One*. 2011;6:e22572
- 32) Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
- 33) Yıldızdaş D, Kendirli T, Dursun O ve ark. COVID-19 Pediatrik Akut Distres Sendromu (PARDS) Protokolü, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği, 2020.
- 34) Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Royal College of Paediatrics and Child Health. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>

COVID-19 PANDEMİSİNDE YOĞUN BAKIM YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Prof. Dr. Kazım KARAASLAN

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

1. Yoğun Bakım Organizasyonu ve Yoğun Bakım Kabul Kriterleri

COVID-19 pandemisinde yoğun bakım yataklarının dolma riskine karşı yoğun bakım kapasitelerinin daha yüksek tutulması gerçeği tüm dünyada çok acı bir şekilde tecrübe edilmiştir. Önceden var olan bir yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatak eklenmesi, yoğun bakım üniteleri dışında yoğun bakım hizmeti sağlanması veya yoğun bakım hizmetlerinin belirlenmiş yoğun bakım ünitelerinde merkezileştirilmesi konularında kritik bakım triajı ve kaynakların rasyonelleştirilmesi gerekir (1). YBÜ'lerin sahip olduğu sınırlı kaynak ve imkanların bir pandemi sürecinde iyileşme potansiyeli yüksek ve geri döndürülebilir patolojileri olan hastalar için öncelenmesi kararının verilmesi oldukça güç ama mutlaka önceden düşünülmesi, planlanması gereken rasyonel bir durumdur. Yoğun bakım konusunda eğitilmiş sağlık çalışanları arttırılmalıdır. YBÜ dışında çalışan sağlık çalışanları, YBÜ personeli desteklemek için COVID-19 protokolü açısından sistematik olarak eğitilmelidir (2).

Hastaların ne zaman kritik bakım kabulüne ihtiyaç duyduklarına dair kapsamlı bir kılavuz yoktur. Tekli organ yetmezliği genellikle yoğun bakım dışında yönetilebilirken, solunum yetmezliği veya ikiden fazla organ yetmezliği YBÜ'ye kabul gerektirir (3). Hangi hastanın kabul edileceğini seçmek, akut fizyolojik düzensizlik ve kronik sağlık durumunun değerlendirilmesinin yanında asıl olarak klinisyenlerin kararına dayanmaktadır. Hastanın klinik durumunun mevcut alanda

izlenemediği veya yönetilemediği kabul edildiğinde hastalar bir sonraki basamağa sevk edilmelidir.

Kritik hastanın zamanında tanınması ve erken tedavisi, bu hastaların YBÜ'ye yatışını azaltarak taburculuk oranlarını artırır. YBÜ'ye hasta kabulünde standardizasyonu sağlamak, gecikme yaşamamak için olgulara ait demografik, fizyolojik veriler (kan basıncı, vücut ısısı, kalp tepe atımı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, bilinç durumu) veya birçok biyokimya parametrelerini değerlendirerek hastanın durumundaki kritikleşmeyi saptamaya imkan sağlayan erken uyarı skorları kullanılmaktadır (4,5,6). Çoğu skor, önceden belirlenmiş bir aralığın dışına çıkan standart fizyolojik parametrelerle tetiklenen yanıtı kullanır. Erken uyarı yanıtı için eşikleri düşürmek hassasiyeti artırabilir ancak bu durum maliyet artışı, tetikleyici olay sayısında artış ve daha fazla insan gücüne ihtiyaç duyar. COVID-19 ile enfekte hastalarda çoklu organ yetmezliği gelişmesi, özellikle solunum ve kardiyovasküler sistem yetmezliklerinde yoğun bakım ünitesine yatış düşünülmelidir.

Yoğun bakım yatış endikasyonları arasında dispne, solunum sıkıntısı bulguları, dakika solunum sayısının 30'dan daha büyük olması, oksijen ihtiyacı artışı, 5 lt/dk ve üstünde nazal oksijen desteği ile oksijen saturasyonu %90'ın altında olması, 5 lt/dk ve üstünde nazal oksijen desteği ile arteriyel parsiyel oksijen basıncı 70 mmHg'nın altında olması, $PaO_2/FiO_2 < 300$, laktat > 2 mmol/L, kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus varlığı, klinik kötüleşme ile birliktelik gösteren akciğer grafisi veya Toraks BT'de bilateral infiltrasyonlar veya multi-lober tutulum, hipotansiyon, kalp tepe atımı > 100 / dk, akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, konfüzyon, akut kanama diyatezi, immünsüpresyonu olan hastalar, cilt perfüzyon bozukluğu, SOFA skorunda ≥ 2 birim artış, troponin yüksekliği, aritmi, makrofaj aktivasyon sendromu bulgularının gelişmesi bulunmaktadır. Bu kriterlere sahip hastalar yoğun bakım sorumlu hekimlerinin değerlendirmesinden sonra yoğun bakım ünitesine yatışına karar verilir (7).

Yoğun bakım stratejilerine rağmen, yoğun bakım ünitelerinin COVID-19 tarafından boğulması durumunda, kısıtlı olan yoğun bakım kaynaklarının rasyonel kullanılması için kritik hastalara öncelik veren kritik bakım triyajı gerekecektir. Wuhan salgınında erken dönemde ölen hastaların dörtte birinin invaziv ventilasyon almaması dikkat çekicidir (2,8). Trijaj, yetersiz kaynak koşullarında hasta güvenliğinin sağlanması ve erken dönemde tedaviyi optimize etmek için kritik öneme sahiptir. Yoğun bakım ünitesinden önemli ölçüde yarar görmesi muhtemel hastaları kabul edememek hastaların ihtiyaç duydukları bakımı alamayacakları ve sonuçları olumsuz etkileyebilecekleri anlamına gelir.

2. Yoğun Bakım Çalışan Güvenliği

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporunda, insidans verileri olmasa da, sağlık çalışanları arasında enfeksiyon oranının yüksek olduğu görülmüştür. Çin'deki COVID-19 pandemisinde 2055 sağlık çalışanı enfekte olduğu, laboratuvar onaylı COVID-19 vakalarının % 3.8'ini oluşturduğu bildirilmiştir. İtalya'da ise 15 Mart 2020 itibarıyla, kayıt altına alınmış COVID-19 vakası sayısı, sağlık çalışanlarında 206 olmuştur (9).

DSÖ, COVID-19 hastalarına bakım veren ve doğrudan temas eden sağlık çalışanları için kişisel koruyucu ekipmanların (KKE); tıbbi maskeler, önlükler, eldivenler ve gözlük veya yüz siperleri ile göz korumasını içermesini önerir (10). Önlükler sıvıya dayanıklı olmalıdır. Tıbbi maske ve solunum cihazlarının küresel kıtlığı göz önüne alındığında tedarik zincirine dikkat edilmelidir (11). Tercihen salgınlardan önce yapılan uygunluk testi çok önemlidir ve yüz hatları zamanla değiştikçe düzenli olarak gerçekleştirilmelidir. Uyum testi gerektirmeyen N95 olmayan yeniden kullanılabilir yüksek verimli partikül hava (HEPA) filtreli maskelerin kullanılması düşünülebilir (12).

YBÜ'de COVID-19 ile enfekte hastalarda aerosol riskini artıran işlemleri uygulayan sağlık çalışanları için, KKE'lere ek olarak, cerrahi

/ tıbbi maskelerin aksine, N95 solunum maskeleri, FFP2 veya eşdeğeri olarak takılan solunum maskelerinin kullanılması önerilir. YBÜ’de aerosol riskini artıran işlemler; endotrakeal entübasyon, açık aspirasyon, bronkoscopi, nebulizer tedavi uygulaması, entübasyon öncesi maske ile ventilasyon, hastaya pron pozisyon verilmesi, hastanın weaning edilmesi, NIMV uygulaması, trakeostomi açılması ve kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) olarak sıralanabilir. Tüm bu aerosol riskini artıran işlemlerin negatif basınçlı odalarda yapılması ve COVID-19 hastalarında endotrakeal entübasyon işleminin direkt laringoskopi yerine video laringoskopi kullanılarak yapılması tercih edilmelidir (13). Entübasyon işleminde ilk geçişte başarı şansını en üst düzeye çıkaran faktörler kullanılmalıdır. Bu nedenle, entübasyon girişiminde ilk olarak hava yolu yönetiminde en fazla tecrübeye ve beceriye sahip sağlık personelinin olması tavsiye edilmektedir.

N95/FFP2 maskeleri, hastalardan gelen solunum sekresyonları, burun içi, ağız içi ve diğer vücut sıvılarıyla gözle görülebilir şekilde kontamine olmuş ise maske atılmalıdır. Hasarlı veya nefes almayı güçleştiren bir N95/FFP2 maskesi kullanılmamalıdır. Maske çıkartılmadan 8 saat süre ile kullanılabilir . Yüzey kirlenmesini azaltmak için N95/FFP2 maskesi üzerinde cerrahi maske ya da temizlenebilir bir yüz koruyucu kullanılabilir (14). Kullanılmış bir N95/FFP2 maske takarken temiz, steril olmayan bir eldiven kullanılmalı , N95/FFP2 maskesi takıldıktan sonra eldivenleri çıkarıp atık kutusuna atılmalıdır. Her ne kadar sağlık çalışanları FFP2 takmaya odaklansa da, veriler KKE’yi değiştirirken önemli ölçüde kendi kendine kontaminasyon riski taşımaktadır (15).

Yüzey dekontaminasyonu/dezenfeksiyonu da enfeksiyonun önlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Canlı COVID-19 plastik ve paslanmaz çelik gibi cansız yüzeylerde 72 saate kadar dayanır (16). Sağlık çalışanlarının cep telefonlarının üçte birinden fazlası yaygın viral patojenlerle kontamine olabileceğinden (17), bunlar düzenli olarak temizlenmeli veya hastalarla temastan sonra veya günlük olarak numune torbaları ile sarılmalıdır.

Yoğun bakım ünitesine ziyaretler daha fazla bulaşmayı önlemek için sınırlandırılmalı veya yasaklanmalıdır (18). Mümkün olduğunda, aile üyeleri ile hastalar veya sağlık çalışanları arasında iletişim için cep telefonları veya diğer ara yüzler aracılığıyla video konferans yöntemi kullanılabilir. Yüksek YBÜ iş yükü/personel oranları, hasta ölümlerindeki artışla ilişkilidir (19). Diğer YBÜ'lerden veya YBÜ olmayan alanlardan ilave personel desteğinin gerekebileceği düşünülmeli, bu personelin genel yoğun bakım yönetimi ve özel COVID-19 protokolleri konusunda eğitimi sağlanmalıdır (2).

Yoğun bakım ünitesi sağlık çalışanlarının enfeksiyon riskini en aza indirmek esastır. Personel enfeksiyonunun sadece insan gücünün doğrudan kaybı değil, çalışanların morali üzerindeki potansiyel yıkıcı etkisi de unutulmamalıdır. Mümkünse personelin, COVID şüphesi olan meslektaşlarına korumasız şekilde teması sınırlandırılmalı, tüm ekip üyeleri görevlendirilirken, ekiplerin ayrılması göz önünde bulundurulmalıdır (20). Personelin fiziki mesafeye uyarak çalışmalarının sağlanması yanında ayrı ayrı yemek yemesi de önem arz etmektedir. Yoğun bakım ünitelerindeki sağlık çalışanları, sürekli enfekte olma korkusu ve zorlu iş yükü nedeniyle COVID-19 gibi salgınlar sırasında depresyon ve anksiyete dahil olmak üzere zihinsel sağlık sorunlarına karşı özellikle savunmasızdır (21). Bu tür sorunları önlemek, personele güven vermek için enfeksiyonun önlenmesine odaklanmak gerekir. Personelin vardiya saatlerinin sınırlandırılması ve mümkünse dinlenme alanlarının sağlanması gerekir. Psikiyatristler, psikologlar ve danışmanlar da dahil olmak üzere çok disiplinli ekipler aracılığıyla destek sağlanmalıdır (22).

3. Solunum Sistemi Yönetimi

COVID-19 hastalarının ortalama %20 sinde solunum yetmezliği, %5-10'unda ise mekanik ventilasyon ve YBÜ ihtiyacı gelişmekte ve yine bu hastaların %1-3'ünde ise hastalık mortal seyretmektedir. Hastalık ilk etapta bir aktif viremi fazı daha sonra bunu takip eden sitokin

fırtınası ile buna karşı hastanın immün yanıtı sonucunda gelişen organ yetmezlikleri ile seyretmektedir. COVID-19 büyük oranda pulmoner ve miyokardiyal hasar yaratarak; ağır pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) , kardiyojenik şok ve multi-organ yetmezliği gibi tablolara sebep olmaktadır. Bu hastalarda viral yükün azaltılması ve organ yetmezlikleri düzeline kadar verilecek destek , tedavide temel prensiptir (23,24).

Hastaların solunum yetmezliği yönetiminde yapılması gereken en önemli işlem; oksijen tedavisi ve solunum iş yükünün azalmasıdır. Çin’de yapılan bir araştırmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %70’inde oksijen tedavisi gerekmektedir. Avrupa yoğun bakım derneği (ESICM) ‘sin hazırladığı kılavuzda da hastalarda, parmak ucu oksijen saturasyonu %92 bin altına düştüğünde ,satürasyon hedefi %92-96 olacak şekilde nazal kanül veya oksijen maskesi ile oksijen desteği sağlanması önerilmiştir. Gebe hastada ise hedef %92’nin üzerinde olmalıdır. Eğer 5 lt/dk üzerinde akım ihtiyacı varsa rezervuarlı oksijen maskelerinin kullanılması düşünülmelidir. Akciğer tutulumu olan entübe edilmemiş hastalarda uyanık pron pozisyonu uygulanmasının hipoksi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi (HFNO) ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) desteği seçilmiş hipoksemik solunum yetmezliği olgularına uygulanabilir. Ancak bu hastalar klinik kötüleşme açısından yakın takip edilmeli; ilk bir saatte olumlu yanıt alınamamışsa, hastalar invaziv mekanik ventilasyon açısından değerlendirilmelidir. Entübasyonda gecikmenin mortaliteyi artıracakı unutulmamalıdır. Sekresyonları fazla olan , hemodinamik bozukluğu olan, aspirasyon riski olan, multiorgan yetmezliği olan veya bilinç bozukluğu olan hastalarda NIMV’den kaçınılmalıdır . Ayrıca bu yöntemlerde, aerosol şeklinde viral yayılım riski açısından dikkatli olunmalıdır (25,26,27).

3.a. Pron Pozisyon

ARDS hastaları için oksijenizasyonu artırdığı bilinen prone pozisyonlama, COVID-19 için Sepsiste Sağkalım Kılavuzu'nda da $PaO_2/FiO_2 < 150$ olan (orta-ağır) ARDS hastalarında da 12-16 saat/gün olarak uygulanması önerilmiştir. Ayrıca COVID-19'a bağlı ağır pnömoni olgularında uyanık pron pozisyonlamanın, oksijenizasyonu artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle pron pozisyonlama oksijen ihtiyacı artan hastalarda teşvik edilmelidir (28,29,30).

3.b. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen (HFNO)

HFNO , bir nazal kanal aracılığıyla 60lt/dk'ya varan akımla %100'e varan konsantrasyonda oksijen tedavisinin , havanın ısıtılarak ve nemlendirilerek uygulandığı invaziv olmayan bir yöntemdir. COVID-19 nedeniyle gelişen akut solunum yetmezliği tablosunda HFNO tedavisi kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (31).

Rochwerf ve ark. yapmış olduğu meta-analizde HFNO tedavisinin akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyon oranını azalttığı, ancak mortaliteyi azaltmadığı gözlemlenmiştir (32).

Çin'den Wang ve ark. retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada $PaO_2/FiO_2 > 200$ mm Hg olan hastalarda HFNO uygulanması faydalı bulunmuş olsa da bu oran < 200 mmHg olduğunda başarısızlık oranının arttığı ve bu tür hastaların entübe edilmesi gerektiği bildirilmiştir (33).

Genel ARDS popülasyonu ile yapılan çalışmalarda, solunum yetmezliği gelişen hastalarda entübasyonda gecikmenin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla HFNO tedavisi başlanan hastalar yakın takip edilmeli, istenen yanıt alınamıyorsa ; örneğin dispne hissinde azalma, solunum sayısında azalma, taşikardinin gerilemesi, oksijenizasyonun düzelmesi sağlanamıyorsa entübasyon geciktirilmemelidir. HFNO uygulaması sırasında buruna tam oturan bir ara yüz ve düşük akım uygulanması ile virüs saçılımında artış olmayacağı (diğer oksijen desteği uygulamaların göre) ya da çok az

olacağı düşünülmektedir. Ancak akım hızı arttıkça virüs saçılmasının arttığını gösteren çalışmalar vardır (34).

DSÖ de yayınladığı kılavuzda HFNO tedavisinin seçilmiş hastalarda uygulanmasını önermiştir. HFNO uygulanan hastaların klinik kötüleşme açısından yakın monitorizasyon ile izlenmesi gerektiğinin ve klinik kötüleşme ile acil entübasyon gerekebileceği belirtilmiştir (35).

3.c. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Mekanik ventilasyonun maske aracılığıyla non-invaziv bir şekilde uygulanmasıdır. Bu yöntemin, diğer organ yetmezliklerinin eşlik etmediği, hafif ARDS tablosunda entübasyon ihtiyacını azaltsa da, orta ve ağır ARDS tablolarında entübasyonda gecikmeye sebep olarak mortaliteyi arttırabileceği bildirilmiştir (36,37).

Ayrıca aerosol oluşumunu arttırabileceği için NIMV'nin güvenliği tartışılmaktadır. İnspirasyon ve ekspirasyon kolu olan solunum devreleri ve mutlaka bakteri /virüs filtreleri ile uygulanmalıdır. Sekresyon miktarı fazla olan, hava yolu açıklığını koruyamayan, hemodinamik olarak stabil olmayan veya bilinç bulanıklığı olan hastalarda uygulanmamalıdır. Yalnızca seçilmiş vakalarda, negatif basınçlı izolasyon odalarında kısa süreli, yakın gözlem altında ; solunum sayısı, kardiyak ritim, kan basıncı, parmak ucu oksijen saturasyonu monitorize edilerek uygulanması uygun olacaktır. Bulgularında düzelme olmayan ya da kötüleşen, solunum iş yükünün arttığı hastalar acilen entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyona geçilmelidir (38).

3.d. Entübasyon

Ağır hipoksi; ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna veya intrapulmoner şant gelişimine işaret etmektedir. Eğer hipoksi oksijen desteği ile düzelmeyorsa bu durum şant gelişimine bağlıdır ve ortaya çıkan ağır solunum yetmezliğinin yönetimi entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon gerektirir. Radyolojik olarak yaygın infiltratların

bulunması ya da artmış solunum sayısı tek başına entubasyon endikasyonu olmamalıdır.

Entubasyon işlemi mümkünse negatif basınçlı izole odada , en az sayıda kişiyle, ekip içindeki en deneyimli kişi tarafından, dikkatlice yapılmalıdır. İşlem sırasında odada bulunacak herkes, yüksek aerosol riskine karşı, uygun KKE giyinmiş olmalıdır. Standart monitorizasyon, intravenöz damar yolu, gerekli malzemeler, ilaçlar, ventilatör ve aspiratör kontrol edilmelidir. Mekanik ventilatör ayarları işlem öncesinde yapılmalı ve hazırda kapalı aspirasyon seti, ısıtıcı nemlendirici filtre veya aktif ısı nem filtresi, mekanik ventilatör devresi hidrofobik bakteri/virüs filtresi takılmış olarak kapalı bekletilmelidir. Hızlı indüksiyon anestezisi planlanmalı ve entubasyonu yapan kişinin yanındaki bir kişi krikoit bası yapmaya hazır olmalıdır. Hızlı indüksiyon anestezisi hastanın alveola- arteriyel oksijen gradienti yüksekse ve 30 sn apneyi tolere edemeyecekse veya nöro-musküler bloker ajanlara kontraendikasyonu varsa modifiye edilmelidir. Ambu ile manuel ventilasyonda aerosol oluşum riski yüksek olduğundan %100 oksijenle 5 dakika preoksijenizasyon önerilmektedir. Ambulamak gerekirse ambu ekspiratuar valfi ile maske arasına ek bakteri/virüs filtresi takılmalıdır. Ambu ventilasyon iki kişi tarafından çift el ile yapılmalı; yavaş ve küçük tidal volümlerle ventile edilmelidir (39).

Girişim sayısını azaltmak ve aerosol maruziyetini azaltmak için entübasyonun videolaringoskopi ile yapılması önerilir . Zor entübasyon olabileceği düşünülen vakalarda fleksible bronkoskop kullanılabilir. Endotrakeal tüp klemlenerek, klempli vaziyette entübasyon yapılarak aerosol şeklinde viral yayılım minimize edilebilir. Endotrakeal tüp trakeaya geçirildikten sonra kaf hemen şişirilmelidir. İvedikle yukarıda tarif edilen şekilde hazır olan devre takıldıktan sonra klemp ayrılarak mekanik ventilatör başlatılmalıdır. Kaf şişirilmeden ve klemp ayrılmadan ventilasyon başlatılmamalıdır. Devre bağlantı noktalarının sıklığı kontrol edilmelidir. Havayolu manevraları ve devre bütünlüğünün bozulması gereken durumlarda, spontan

solumu olmayan hastada endotrakel tüp klemlenmelidir . Tüp yeri oskültasyonla doğrulanmalıdır. Entubasyon öncesi, esnasında veya sonrasında açık havayolu aspirasyonundan kaçınılmalı mümkünse kapalı sistem aspirasyon yöntemi kullanılmalıdır. Gerekli olmadıkça mekanik ventilatör devresinde bağlantı kesilmemeli, bronkoskopik işlemlerden kaçınılmalı, bağlantı kesilmesi gerekliyse mutlaka KKE'lerin kullanılması gereklidir. Bronkodilatör tedavide nebulizasyon yerine ölçülü doz inhaler tercih edilmelidir (7).

3.e. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Hastanın tidal volümü, ideal vücut ağırlığına göre 6-8 ml/kg olarak ayarlanmalıdır. Plato basıncının 30 cm H₂O altında tutulması hedeflenmelidir. Orta ve ağır ARDS tablosunda yüksek PEEP (>10 cm H₂O) uygulanmalıdır. FiO₂ mümkün olan en düşük alt sınıra çekilmelidir. Hastanın pH ve pCO₂ değerleri başta olmak üzere kan gazı değerlerine göre solunum sayısı <35 /dk olacak şekilde ayarlanabilir. Kontraendike değilse (İntrakraniyal basınç artışı gibi) ağır olgularda pCO₂ artışına izin verilebilir (permisif hiperkapni) (40). P plato < 30 cmH₂O , pH>7.30 , pO₂>60 mmHg , SpO₂>%90 , Sürücü basınç (Pplato-PEEP) <15 olması hedeflenir.

Tablo-1: ARDSnet PEEP Şeması

Gattinoni ve arkadaşları COVID-19 hastalarının fenotiplerine göre L ve H tipi olmak üzere 2 farklı gruba ayrılabilceğini bildirmişlerdir. L tipi hastalar yüksek kompliyans, düşük ventilasyon- perfüzyon oranı, düşük akciğer ağırlığına sahiptirler ve rekrutman manevralarına iyi yanıt vermezler. Bu hastalarda ventilasyondan ziyade perfüzyonda bozulmanın, hipoksik vazokonstriksiyonun kaybedilmesinin hipoksemiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. H tipi hastalar ise düşük kompliyans, yüksek şant oranı, ve artmış ağırlığı olan akciğerlere sahiptir ve rekrutman manevralarına daha iyi yanıt verirler. H tipi

hastaların klasik ARDS tablosu gibi yüksek PEEP, düşük tidal volüm, pron pozisyonlama ile tedavi edilmesini; L tipi hastaların ise daha yüksek tidal volümleri (8-9 ml/kg) tolere edebileceği ve düşük PEEP (8-10 cmH₂O) ile daha iyi yönetilebileceğini önermişlerdir (41).

Gattinoni ve ark. hastaların tidal volümünün sürücü basınca göre ayarlanmasını önermişlerdir. Sürücü basınç 15 ve üzerindeyse tidal volümün 4-6 ml/kg'da tutulması; altındaki değerlerdeyse de 8 ml/kg'a çıkılabileceğini belirtmişlerdir. Statik kompliyansı 40'ın üzerinde olan hastaların L fenotipiyle uyumlu olduğu ve yüksek PEEP'den fayda görmediklerini; 40'ın altında olan hastaların ise H fenotipinde olduğu ve yüksek PEEP düzeylerinin tercih edilmesini önermişlerdir (41).

En uygun mekanik ventilatör ayarlarına rağmen PaO₂/FiO₂ oranı 150 mmHg altındaysa hastaların sedasyon düzeyinin derinleştirilmesi, nöromusküler bloker tedavi ve prone pozisyonlama denenmelidir. Ağır ARDS olgularında (PaO₂/FiO₂<150) prone pozisyonlama 12-16 saat /gün olarak uygulanmalı ve uygularken bası yarası, kateter veya endotrakeal tüpün çıkması, hemodinamik instabilite ve brakial plexus yaralanması açısından dikkatli olunmalıdır. Hastada vertebra kırığı veya instabilitesi, açık abdomen varsa prone pozisyonlama kontrendikedir. Nöromusküler bloker ilaçlar aralıklı iv bolus olarak verilmeli; dozlar yetmiyorsa, hasta ventilatör ile uyumlu değilse veya plato basıncı yüksekse 48 saate kadar infüzyon şeklinde verilmelidir. Sistemik kortikosteroidler, nitrik oksit inhalasyonu denemesi kurtarıcı tedaviler olarak verilebilir. Solunum yetmezliği olan hastalarda rutin iv kortikosteroid tedavisi önerilmezken ARDS'si olan hastalarda 1-2 mg/kg metilprednizolon 5-7 gün kullanılması düşük kanıt düzeyi ile önerilmiştir. Viral bulaşıcılığı artırma riski hakkında eldeki veriler yetersizdir (42,43).

Bu kurtarıcı manevralara rağmen PaO₂/FiO₂ oranı 100 mmHg altında kalan hastalara ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) tedavisi başlanması düşünülmelidir. ECMO tedavisi başlanmadan önce hastanın solunum yetmezliğinin iyileşebilme

potansiyeli, komorbiditeleri, olası komplikasyonlar ve uzun dönem rehabilitasyon süreci göz önüne alınarak karar verilmelidir. Bu hastalar ECMO açısından deneyimli merkezlere sevk edilmelidir (44).

Şekil 1’de yönetim şeması özetlenmiştir.

Şekil-1: COVID-19’da

Solunum Yetmezliği Yönetim Şeması

Hastaların ventilatörden ayrılma (weaning) süreçleri de önem taşımaktadır. Hastaların ekstübasyona hazır olup olmadıkları günlük olarak ayrıntılı değerlendirilmelidir. Bilinci açık, oryante ve koopere, hava yolunu koruyabilen, kas gücü yeterli ve oksijen ihtiyacı azalmış hastalar weaning açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda normalde uygulanan T-tüp denemesi aerosol oluşumunu arttırabileceği için önerilmemektedir. Bunun yerine hastalar basınç destek modunda alındıktan sonra PEEP=5 cm H₂O ve PSV=0 cm H₂O ayarlanarak weaning denemesi yapılabilir (45).

Ekstübasyon sırasında yüksek aerosol salınım riski olabileceği unutulmamalıdır. Bu işlem de mümkünse negatif basınçlı izole odada ve uygulayacak ekip tam donanımlı KKE giyinmiş halde, minimum kişi ile yapılmalıdır. İşlem esnasında hastanın üzeri şeffaf bir örtü ile kapatılarak ortama aerosol saçılımı azaltılabilir (46).

Hastalar ventilatörden ayrılma süreci uzamışsa ve weaning çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanmışsa trakeostomi açılması düşünülebilir. Aktif COVID-19 hastalığı geçene kadar trakeotomiye ertelemek ihtiyatlı olabilir. Elektif trakeostomi için perkütan trakeostomi ön planda düşünülmelidir. Trakeostominin aerosol salınımı nedeniyle yüksek riskli bir işlem olduğu unutulmamalıdır. Trakeostomi açılırken diğer aerosol riski taşıyan işlemlerde olduğu gibi minimum kişi sayısı ve maksimum KKE kullanımı ile işlem yapılmalıdır.

4. Terapötik Stratejiler

COVID - 19 solunum mukozasından geçer ve diğer hücreleri enfekte ederek sitokin fırtınasını sistematik olarak indükler (47). Bazı hastalar ARDS, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), septik şok ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir (25). Dolayısıyla, kritik hastaların erken teşhisi ve tedavisi çok önemlidir. Yoğun bakımda kanıta dayalı tedavi ve destekleyici bakım, COVID-19'un ciddi ve yaşamı tehdit eden hastalıklarının yönetimi için temel dayanaktır.

4.a. Antiviral Tedaviler

COVID-19 için kanıtlanmış bir terapi yoktur, ancak bazıları daha önce SARS-CoV ve MERS-CoV'ye karşı kullanılan ajanlar kullanılmıştır (36).

Favipiravir

Nükleotid analogları, geniş spektrumlu antiviral etkiye sahiptir. Nükleotit biyosentezini inhibe ederek antiviral etki gösterirler. Yarılanma ömrü 5 saattir. İyi tolere edilen ve yan etkileri ölçülü olan bir ilaçtır. Favipiravir, Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 rehberinde; ağır pnömoni hastalarda, tek başına veya hidroksiklorokin ile birlikte önerilmektedir. 1. gün 2x1600 mg/gün, sonraki 4 gün boyunca 2x600 mg/gün olarak 5 günlük tedavi önerilmiştir (7).

Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir / ritonavir, HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılır. Bir proteaz inhibitörüdür. Lopinavir, farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavirle kombine edilmiş olup Lopinavir / ritonavir, koronavirüsün in vitro replikasyonunu inhibe ederek antiviral aktivitesi gösterilmiştir. Lopinavir / ritonavir tedavisinin olumsuz etkileri arasında anoreksi, bulantı, karın rahatsızlığı, ishal veya akut gastrit bulunur. Ayrıca, karaciğer hasarı, pankreatit, daha şiddetli risk kutanöz erüpsiyonlar klinik iyileşmede gözlenmiştir ve sonuçların iyileştirilmesi için daha yüksek veya uzun süreli doz rejimlerinin kullanımı hakkında endişe

uyandırmaktadır (48). Lopinavir 400 mg tablet/ritonavir 100 mg tablet günde iki kez 14 gün süreyle kullanılır.

Remdesivir

Remdesivir (GS-5734) yeni bir nükleotid analogudur ve SARS / MERS-CoV dahil çok çeşitli RNA virüslerine karşı potansiyel ve umut verici bir antiviral ilaç olarak kabul edilmiştir. Remdesivirin ilk olarak Ebola virüsünde kullanılmıştır. Remdesivir potansiyel olarak MERS-CoV'den RNA'ya bağlı RNA polimerazı inhibe eder, virüs replikasyonunu azaltır. Randomize, kontrollü bir çalışma, Ebola virüsü hastalığının (EVD) tedavisinde remdesivir'in uzun süreli kullanımının güvenli olduğunu (49) ve hiçbir yan etki gözlenmediğini bildirmiştir (50). COVID-19 için tedavi dozu; birinci gün 200 mg/gün i.v., sonraki günler 100 mg/gün i.v. olacak şekilde 10 günlük uygulanması önerilmektedir.

Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin SARS-CoV-1 ve MERS-CoV'e in vitro etkinliği gösterilmiştir. Her iki ilaç da virusun hücreye girişini ve hücreye girdikten sonraki aşamayı inhibe ederek etkisini gösterir. Hücre reseptörü olan anjiyotensin konverting enzim 2 (ACE2)'nin glikosilasyonunu inhibe eder ve virusun hücreye girişini engellerler. ACE2 üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle güçlü bir SARS-CoV enfeksiyonu inhibitörü olduğu bulunmuştur (51). Klorokin ve hidroksiklorokin zayıf alkali ajanlardır. Bu ajanlar endozomun pH'sını değiştirir. Böylece endozom ile hücreye giriş yapan virusların, asidifikasyonu engelleyerek inhibitör etki gösterirler. Klorokin pnömoninin alevlenmesini önlemede, hastalık seyrini kısaltmada kontrol tedavisinden daha üstün olduğunu göstermiştir (52).

Bununla birlikte, viral hastalıkları tedavi etmek için önceki girişimlerde gözlemlenen klorokin potansiyel zararlı etkilerine dikkat edilmelidir. Düzenli EKG takibi ile QT uzamasına dikkat edilmeli ve QT uzaması yapan ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir. COVID-19 tedavisinde

1 gün boyunca günde iki kez 400 mg, ardından 4 gün daha günde iki kez 200 mg önerilir (53).

4.b. Adjuvan Müdahaleler

Kortikosteroidler

ARDS tedavisinde kortikosteroidlerin kullanımı tartışmalıdır. SARS'daki gözlemsel veriler, yüksek doz metilprednizolon rejimleri ile immünomodülasyonun inflamatuvar yanıtları ve akciğer hasarını modüle etmede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir . Diğer yandan, steroid kullanımının bakteriyel enfeksiyon riski artışı, mortalite artışı ve hatta influenzaya bağlı pnömoni veya ARDS'de antiviral direnç ile ilişkili olduğunu göstermiştir (54,55).

Önceki SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında, kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir. Bilakis viral klirensi geciktirdiği görülmüştür. Çin'in COVID-19 tanı-tedavi kılavuzunda kortikosteroid kullanırken hastanın solunum sıkıntısı ve akciğer radyolojisi dikkate alınmıştır. Metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün 3-5 gün veya daha kısa olarak önerilmiştir.

Ateş düşürme ve pnömoni önleme için parenteral glukokortikoid tedavisinin erken kullanımının, H1N1 enfeksiyonundan kritik hastalık veya ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir. Halihazırda sınırlı olan klinik araştırmalar, COVID-19 hastalarında ARDS tedavisinde kortikosteroid kullanımını desteklememektedir. DSÖ, kortikosteroidlerin viral pnömoni veya ARDS tedavisinde kullanılmaması gerektiğini önerdi. Klinik araştırmalarda hala gösterilmesi gereken COVID-19 tedavisinde kortikosteroidlerin terapötik yararları için ikna edici bir kanıt yoktur.

Tosilizumab

COVID-19'un bozulmasının altında yatan önemli mekanizmalardan biri, ARDS veya hatta çoklu organ yetmezliğine yol açacak yüksek IL6, IFN- ve diğer sitokin seviyeleri ile karakterize sitokin fırtınasıdır (56). Tocilizumab, IL6 reseptörüne bağlanan ve sinyal iletimini inhibe ederek etki eden rekombinant bir monoklonal antikordur. Tocilizumab,

romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılmış olan bir ajandır (57). COVID-19 hastalarında tocilizumab'ın etkinliğinin hala araştırılması gerekmektedir.

Konvalesan Plazma

COVID-19'a karşı antikorlu iyileşen hastalardan elde edilen plazma, enfeksiyöz hastalığı olan kritik hastaların ölüm oranını azaltmada etkili olabilir (58). Konvalesan plazmanın MERS, SARS ve Ebola virüsü hastalığının tedavisi için immünoterapötik bir potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (59). Antikorların, serbest viral klerens, yeni enfeksiyonun bloke edilmesi ve enfekte hücre klerensinin hızlanması yoluyla viremiyi baskılayabilmesidir. Konvalesan plazma tedavisinin ciddi advers olayların ortaya çıkması ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir (60). Varsa, antikor titresinin değerlendirilmesinden sonra COVID-19'lu kritik hastaların tedavisi için kullanılabilir.

İnterferonlar (IFN- α , IFN- β)

250 SARS ve MERS'de replikasyonunu inhibe edebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, şiddetli MERS-CoV enfeksiyonu olan hastalarda IFN- α -2a'nın ribavirin ile kombinasyonunun sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (61). IFN tedavisinin sitopeni, hepatotoksisite gibi ciddi yan etkileri olmakla birlikte ribavirin ile kombine edilmesi halinde yan etkilerinin şiddetlenebileceğini bilinmelidir.

5. Diğer Destek Tedaviler

5.a. Hemodinamik Destek

COVID 19 hastalarında, hafif hipotansiyondan dolaşım şok'una kadar değişebilen birtakım hemodinamik problemler görülmesi hiç de nadir değildir. Bu durum, doğrudan miyokardın etkilenmesi (%7-23) sonucunda pompa fonksiyonunda yetersizlik gelişmesine bağlı olabileceği gibi iştahsızlık, ishal ve kusmaya bağlı olarak gelişebilen hipovolemiyle ilgili de olabilir (1,25,62,63). Troponin ve brain natriüretik peptid (BNP) kontrolü ve ekokardiyografi (EKO)

ile miyokard fonksiyonları belirlenebilir ve bu bilgiler ışığında sıvı replasmanı vazoaktif ajanlarla desteklenebilir (1).

Daha önce yapılan çalışmalarda sıvı replasmanında konservatif yaklaşımın liberal yaklaşıma göre daha uygun olduğu düşünülmektedir (64,65). Sıvı replasman rejiminin belirlenmesinde ise cilt ısısı, kapiller dolum zamanı ve/veya serum laktat seviyesi ölçümü, strok volume variation (SVV), pulse pressure variation (PPV) ve pasif bacak yükseltme ile sıvı yüklenmesi sonucu strok volüm değişimi gibi dinamik parametrelerin kullanılmasının santral venöz basınç ve ortalama arteriyel basınç (MAP) gibi statik parametrelerin kullanılmasına göre mortalite, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi ve mekanik ventilasyonda kalış süresi üzerine daha olumlu sonuç verdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Henüz bu konu ile ilgili COVID 19 hastaları üzerinde spesifik bir çalışma olmamasına rağmen bu yaklaşımın bu hastalarda da uygulanması önerilmektedir. Sıvı tercihinde kristalloid solüsyonlar kolloidlere göre daha uygun olarak değerlendirilmektedir. Kristalloidler içinde ise dengeli solüsyonların %0,9 NaCl'ye tercih edilmesinin daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Sıvı replasmanı ile (yine eski çalışmalardan yola çıkarak COVID 19 hastalarında hedef olarak uygun olduğu düşünülen) MAP= 60-65 mmHg değerleri elde edilemezse vazoaktif ajan kullanımı önerilmektedir. İlk seçilmesi gereken ajan norepinefrin, norepinefrinin yetersiz kaldığı durumlarda adrenalin eklenmesi ve bu iki ajanın dozlarının titrasyonuna rağmen hedef değerlere ulaşamaması halinde ise dobutamin kullanılması önerilmektedir. Dopamin ise zayıf kanıtlar eşliğinde olmakla birlikte COVID 19 hastalarında önerilmemektedir.

COVID 19 hastalarında dirençli şok durumunda düşük doz kortikosteroid kullanılması, hiç kullanılmamasına göre daha tercih edilesi bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir (30).

5.b. Kardiyopulmoner Resüsitasyon

COVID 19 hastalarında kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) gerekmesi halinde, kişisel koruyucu ekipman (KKE) giymiş mümkün olan en az sayıda kişi ile uygulanması gerekir. Hastaların yakın takip edilmesi (özellikle servis koşullarında oluşabilecek kardiyak arrest durumlarında daha önemli olmakla birlikte) KKE giyilmesi esnasında kaybedilebilecek zamanı en aza indirgeyecektir (66).

Hiçbir koşulda KKE olmaksızın kardiyak kompresyon ve havayolu girişimleri-uygulamaları yapılmamalıdır. Balon-maske ile ventilasyon uygulanacaksa bunun geri solumayı engelleyecek bir balonla yapılması, maske ile balon arasına virüs tutucu bir filtrenin yerleştirilmesi, airway kullanılması ve ortamdaki en deneyimli iki kişi tarafından yapılması önerilmektedir. Şayet endotrakeal entübasyon (ETE) yapılacaksa bunun yine ortamdaki en deneyimli iki kişi tarafından ve mümkünse videolaringoskop kullanarak yapılması önerilmektedir. Kalp ritmi takibi esnasında uygun olan ilk fırsatta defibrilasyon uygulanmalı ve KPR süresi kısaltılmaya çalışılmalıdır. Resüsitasyon sonunda yapılan işlemler personel ve hasta güvenliği açısından tekrar gözden geçirilmelidir (47).

5.c. Venöz tromboemboli önlemleri

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen COVID 19 hastalarında belirgin bir koagülasyon eğilimi olduğu bilinmektedir. Bunu, santral venöz kateter tıkanmalarının, diyaliz filtresi tıkanmalarının ve pulmoner tromboemboli (PTE) sıklığında artış ile klinik olarak gözlemleyebilirken aynı zamanda bazı laboratuvar bulguları da desteklemektedir. Bazı hastalarda hastaneye yatış esnasında belirgin bir D dimer yüksekliği görülmektedir. Bunun yanında protrombin zamanında uzama, hafif trombositopeni, fibrinojen seviyesinde artış ve antitrombin seviyelerinde azalma da sıklıkla görülmektedir. Ayrıca yapılan postmortem çalışmalarda yaygın olarak mikro ve makrotrombüs görüldüğü de bildirilmiştir (23).

Bu bilgilerden yola çıkarak hastaneye yatırılıp yapılan her hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaksi uygulanması önerilmiştir. Ancak bu görüşe, COVID 19 hastalarında görülen koagülasyon eğiliminin şiddetli olabileceği, yüksek fibrinojen seviyeleri ve düşük antitrombin değerlerinin heparine direnç eğilimi oluşturabileceği, yoğun bakımda takip edilen ve hayatını kaybeden hastaların $\frac{3}{4}$ ünde görülen diseminat intravasküler koagülasyon (DİC) bulgularının olması gibi nedenlerle profilaksinin yetersiz kalabileceği için tedavi dozunda anfraksiyone heparin kullanılması gerektiği şeklinde karışık görüşler de bildirilmiştir. Ayrıca, PTE gelişmesi durumunda bu hastaların teşhis çalışması kapsamında radyoloji ünitelerine transferinin hasta ve çevre için ilave risk oluşturması nedeniyle antikoagülasyon için agresif yaklaşımın çok da yanlış olmadığı düşünülebilir (67,68).

Heparin kullanımının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Bu duruma, heparinin antikoagülan etkisinin yanında inflamatuvar sitokinleri bağlaması, nötrofil kemotaksisini yavaşlatması ve lökosit migrasyonunu inhibe etmesi gibi antienflamatuvar etkilerinin de olmasının katkısı vardır (7).

5.d. Beslenme Desteği

Diğer YBÜ hastalarında olduğu gibi COVID 19 hastaları için de beslenme son derece önemlidir. Bu hastalarda YBÜ öncesi dönemde iştahsızlık, kusma ve ishal gibi bulgular mevcut olabilir ve bu gibi nedenlerle bu hastalar büyük oranda YBÜ'lerine geldiklerinde negatif nitrojen dengesine sahiptirler (69).

Yoğun bakımda takip edilen COVID 19 hastalarında mümkünse oral beslenme tercih edilmelidir ve aldıkları beslenme desteğinin yakın takibi gereklidir. Eğer oral beslenme mümkün değilse ve kontrendikasyon yoksa enteral beslenme tüm YBÜ hastalarında olduğu gibi COVID 19 hastalarında da öncelikle tercih edilmesi gereken yoldur. Ayrıca prone pozisyon, oral ya da enteral beslenmeye engel olarak değerlendirilmemektedir (30). Enteral beslenme barsak mikroflorasını

korur ve bakteriyel translokasyonu minimize ederek ilave enfektif problemlerden hastayı uzak tutabilir. Enteral ürün kompozisyonu ayarlanırken elektrolit ve vitamin desteği dikkatten kaçırılmamalıdır. Hastanın enteral beslenmeyi tolare edememesi durumunda, şiddetli asidoz varlığında, kontrol altında olmayan sepsis ve şok gibi durumlar olması halinde enteral beslenmeye ara verilip parenteral beslenmeye geçilmelidir (70).

5.e. Sedasyon ve Analjezi

COVID 19 hastalığı çok bulaşıcı ve hızlı ilerleyen bir hastalıktır. Yaşlılarda, düşkün kişilerde ve eşlik eden hastalığı olanlarda ağır seyretme potansiyeli taşır ve mortalitesi yüksek olabilir. Nispeten genç ve sağlıklı bireylerde ise, hastalığın doğası tam olarak bilinmediği için kimde nasıl seyredeceğini tahmin etmek biraz zor olabilir. Buna, gençlerin semptomları bir süre iyi tolere etmesi ve tedaviye kısmen geç başlanması da katkıda bulunabilir. Bu durum, hastaneye yatış öncesinde sosyal izolasyon, karantinaya maruz kalma, yakınlarından uzak durmak zorunda olmak; hastane yatışı sürecinde tek kişilik odada kalmak, ziyaretçi alınmaması, çoğu hasta için refakatçi olmaması, bulaş endişesi nedeniyle sağlık çalışanlarının hasta ziyaretlerini azaltma çabaları, hasta ziyaretleri esnasında –hasta maske takmak dışında normal giyinmişken- sağlık çalışanlarının KKE ile odaya giriyor olmaları gibi çok sayıda alışık olunmayan tedbirlerin alınmasına neden olur. Bu alışılmadık uygulamalar hastaların anksiyete ve deliryuma yatkınlıklarını artırır. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar için ise bu konu ile ilgili risk biraz daha yüksektir (71).

Mekanik ventilasyon desteği almayan ve bilinci açık YBÜ hastalarının anksiyoliz ya da hafif sedasyon amaçlı ilaç gereksinimi duymaları, yukarıda sayılan faktörler düşünüldüğünde hiç de şaşırtıcı değildir. Entübe olan ve mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda ise sedoanaljezi kaçınılmazdır ve hasta-ventilatör uyumu için derin sedasyonla birlikte nöromüsküler blokerlerin kullanılması da gerekebilir.

Bu gibi durumlarda sedoanaljezi amacıyla sıklıkla propofol, opioidler, ketamin ve haloperidol gibi ilaçlar kullanılır. Benzodiyazepinler, diğerlerine göre daha belirgin şekilde deliryuma eğilim oluşturduğu için biraz daha geri planda düşünülen bir ajandır (72,73).

Salgın hastalık durumu olması sağlık çalışanlarını fiziksel ve psikolojik olarak yorabilir ve bu ajanların kullanımına bağlı bilinen yan etkilerde artış olabilir. Ayrıca şiddetli salgın durumu nedeniyle bazı ülkelerde bahsi geçen ilaçlar tükenmiştir. Bu gibi nedenlerle guanfazin, clonidin, ketiyapin gibi bazı oral ajanlar ile fiziki ve teknik şartların uygun olması durumunda inhalasyonel anestezi ajanları da önerilmiştir (72-76).

Kaynaklar

- 1) Phua J, Weng L, Ling L et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020; (published online April 6.)
- 2) Qiu H, Tong Z, Ma P, Hu M, Peng Z et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Medicine* 2020; 46: 576-578.
- 3) Williams C, Wheeler D. Criteria for ICU admission and severity of illness scoring. *Surgery (Oxford)* 2009;27(5):201-6.
- 4) Tarassenko L, Hann A, Young D. Integrated monitoring and analysis for early warning of patient deterioration. *Br J Anaesth* 2006; 97: 64-8.
- 5) Cuthbertson BH, Smith GB. A warning on early-warning scores! *Br J Anaesth* 2007; 98: 704-6.
- 6) Smith, G.B., Prytherch, D.R., Meredith, P. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation.* 2013;84:465-70.
- 7) T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim kurulu çalışması), 14 Nisan 2020.
- 8) Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med* 2020; published online March 2.

- 9) Livingston E, Bucher K (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA, Dumka.
- 10) WHO. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019 (COVID-19): interim guidance. Feb 27, 2020.
- 11) Wong JEL, Leo YS, Tan CC. COVID-19 in Singapore-current experience: critical global issues that require attention and action. JAMA 2020; published online Feb 20.
- 12) Hui CYT, Leung CCH, Gomersall CD. Performance of a novel non-fit-tested HEPA filtering face mask. Infect Control Hosp Epidemiol 2017; 38: 1260–61.
- 13) Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Schofield-Robinson OJ, Smith AF (2017) Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane systematic review. Br J Anaesth 119:369–383.
- 14) CDC. Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings. <http://www.cdc.gov/niosh/topics/hcwcontrols/recommendedguidanceextuse>.
- 15) Zamora JE, Murdoch J, Simchison B, Day AG. Contamination: a comparison of 2 personal protective systems. CMAJ 2006; 175: 249–54.
- 16) Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; published online March 17.
- 17) Pillet S, Berthelot P, Gagneux-Brunon A, et al. Contamination of healthcare workers' mobile phones by epidemic viruses. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 456 e1–6.
- 18) Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units the experience in Sichuan Province, China. Intensive Care Med 2020; 46: 357–60.
- 19) Lee A, Cheung YSL, Joynt GM, Leung CCH, Wong WT, Gomersall CD. Are high nurse workload/staffing ratios associated with decreased survival in critically ill patients? A cohort study. Ann Intensive Care 2017; 7: 46.

- 20) Liew ME, Siow WT, MacLaren G, See KC. Preparing for COVID-19: early experience from an intensive care unit in Singapore. *Crit Care* 2020; 24: 83.
- 21) Xiang YT, Yang Y, Li W, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 228–29.
- 22) Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA* 2020; published online March 12.
- 23) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. (2020). Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*; Epub ahead of print, Feb 28.
- 24) Guo T, Fan Y, Chen M et al. (2020). Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol*, Published online March 27.
- 25) Wang D, Hu B, Hu C (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11):1061-1069.
- 26) Li T, Lu H, Zhang W. (2020). Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*; 9(1): 687-690.
- 27) Lin L, Lu L, Cao W, et al. (2020) Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia, *Emerg Microbes Infect*; 9(1): 727-732.
- 28) Arentz M, Yim E, Klaff L et al. (2020). Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*, published online March 19.
- 29) Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A et al. (2020). Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet* 395 (10225): 685. Cheung JC, Ho LT,
- 30) Greco M, Laundry M, Morgan JS, et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. Mar 28:1–34. Epub ahead of print.
- 31) Cheng JV et al. (2020). Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*; 8(4):e19.

- 32) Rochwerf B, Granton D, Wang DX, et al. (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45: 563-572.
- 33) Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*; 1-3.
- 34) Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. (2019). Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*; 53:1802339.
- 35) World Health Organization (2020) Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance. March 14 2020. (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>).
- 36) Wax RS, Cristian MD. (2020). Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth*:1-9.
- 37) Wu Z, McGoogan JM (2020). 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*; 323(13):1239- 1242.
- 38) Tran K, Cimon K, Severn M, et al. (2012). Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *Plos ONE*;7(4):e35797.
- 39) Orser BA. Recommendations for endotracheal intubation of COVID-19 patients. *Anesth Analg* 2020;130:1109–1110.
- 40) Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM et al. (2019) Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*, 9(1):69..
- 41) Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M et al. (2020). COVID-19 does not lead to a ‘typical’ acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Critical Care Med*, (published online ahead of print, 2020 March 30).

- 42) Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JRE. (2020). Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med*. Published online March 20, 2020.
- 43) Livingston E, Bucher K. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*;323(14):1335.
- 44) Tang N, Li D, Wang X, et al. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Tromb Haemost* 2020 Apr;18(4): 844-847.
- 45) Halacı B, Kaya A, Topeli A. (2020). Critically ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci*. 50(SI-1):585-591
- 46) Topeli A. (2020). COVID-19: Intensive Care Perspective. *J Crit Intensive Care*, 1(1):1-2.
- 47) Sun P, Qie S, Liu Z, et al. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. *J Med Virol*. 2020.
- 48) Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020.
- 49) Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293–303.
- 50) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–36.
- 51) Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005;2:69.
- 52) Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–3.
- 53) Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020.
- 54) Thompson BT. Glucocorticoids and acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003;31(4 Suppl):S253–7.

- 55) Ni YN, Chen G, Sun J, et al. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2019;23(1):99.
- 56) Chen C, Zhang XR, Ju ZY, et al. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020;36:E005.
- 57) Hoffman E, Rahat MA, Feld J, et al. Effects of Tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, on serum lipid and Adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:18.
- 58) Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Trans*. 2016;14(2):1–6.
- 59) Burnouf T, Conton B, Dye JM. Convalescent plasma for Ebola virus disease. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2498–500.
- 60) Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020.
- 61) Mustafa S, Balkhy H, Gabere MN. Current treatment options and the role of peptides as potential therapeutic components for Middle East Respiratory Syndrome (MERS): a review. *J Infect Public Health*. 2018;11(1):9–17.
- 62) Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- 63) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506.
- 64) Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E (2017) Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 43:155–170.

- 65) Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM, Group FT (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483–2495.
- 66) Couper K, Taylor-Phillips S, Grove A, Freeman K, Osokogu O, Court R, Mehrabian A, Morley PT, Nolan JP, Soar J, Perkins GD. COVID-19 in cardiac arrest and infection risk to rescuers: A systematic review. *Resuscitation*. 2020 Apr 20;151:59-66. doi:10.1016/j.resuscitation.2020.04.022.
- 67) Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- 68) Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14860.
- 69) Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. 24 March 2020. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Editor-in-Chief: Prof. Tingbo LIANG
- 70) COVID-19. (E kitap) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Editörler: Prof. Dr. Osman MEMİKOĞLU ve Prof. Dr. Volkan GENÇ. ISBN: 978-605-136-477-3
- 71) Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):176. doi: 10.1186/s13054-020-02882-x.
- 72) Payen J-François, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin J-Michel, Sedation for critically ill patients with COVID-19: which specificities? One size does not fit all, *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.010>
- 73) Hanidziar D, Bittner E. Sedation of mechanically ventilated COVID-19 patients: challenges and special considerations. *Anesth Analg*. 2020 Apr 15;10.1213/ANE.0000000000004887. doi: 10.1213/ANE.0000000000004887.

- 74) Madhok J, Mihm FG. Rethinking sedation during prolonged mechanical ventilation for COVID-19 respiratory failure. *Anesth Analg*. 2020 May 7;10.1213/ANE.0000000000004960. doi: 10.1213/ANE.0000000000004960.
- 75) Hanidziar D, Bittner EA. In Response: Rethinking sedation during prolonged mechanical ventilation for COVID-19 respiratory failure. *Anesth Analg*. 2020 May 7;10.1213/ANE.0000000000004961. doi: 10.1213/ANE.0000000000004961
- 76) Orser BA, Wang DS, Lu WY. Sedating ventilated COVID-19 patients with inhalational anesthetic drugs. *EBioMedicine*. 2020 Apr 21;55:102770. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102770.

COVID-19 PANDEMİSİNDE PLAZMAFEREZ TEDAVİSİ

Doç. Dr. Güven ÇETİN, Uzm. Dr. Hang Hseng KYİO

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

1940 ile 2004 yılları arasında yıllık ortalama 5.3 virüs ortaya çıkmıştır. Bunların %60-70'i insanlarda hastalık yapma potansiyeline sahiptir¹.

2019 yılının aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre 1 Haziran 2020 itibariyle 6,057,853 insanı hasta etmiştir². Türkiye'de 10 Mart 2020'de ilk vaka açıklanmış olup 1 Haziran 2020 itibariyle toplam 164,769 hasta ve 4,563 vefat saptanmıştır³.

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) solunum sisteminde damlacık yoluyla bulaşan, 3 ila 14 gün arasında kuluçka süresi olan, asemptomatik vakalardan ölüme kadar giden bir yelpazedir. Ateş, öksürük, kas ağrısı, nefes darlığı ve/veya ishal ile seyreder. İlerleyen dönemlerde hipoksemiye veya akut solunum sıkıntısı sendromuna sebep olabilir⁴.

Günümüzde COVID-19 için standart bir tedavi bulunmamaktadır⁵. Hayati tehlikesi olan hastalarda randomize olan/olmayan çalışmalarla pek çok ilaç araştırılmaktadır. Bu ilaçlara steroidler, klorokin, antiviral ve anti inflamatuvar ajanlar örnek verilebilir. Ek olarak, iyileşmiş hastaların plazmasında SARS-CoV-2'ye karşı spesifik antikörlerin olacağı düşünülmüş ve bu hastalardan toplanan plazmanın COVID-19 hastalarında etkin bir tedavi seçeneği olabileceği öngörülmüştür⁶. Konvalesan plazma yönteminin enfeksiyon hastalıklarında kullanımı yeni değildir. 1800'lerden itibaren iyileşmiş hastaların kan ürünlerinin kas ya da damar yolu ile hastalara verildiği bilinmektedir. 1918-1920 İspanyol gribinde¹ ve yakın geçmişte Ebola virüs, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS), influenza A H1N1

salgınlarında kullanılmıştır⁷. Daha önemlisi, 2014 yılında 32 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde SARS koronavirüs enfeksiyonlarında plazma tedavisi kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^{5,8}

Devasenapathy ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde ciddi COVID-19 vakalarında konvalesan plazmanın kullanıldığı 3 çalışma değerlendirilmiştir. İlk çalışmada konvalesan plazma kullanılan 5 hastanın 3'ünün iyileşerek taburcu edildiği 2'sinin ise kliniğinin düzeldiği görülmüştür^{9,10}. Bir diğer Faz 1 çalışmada akciğer lezyonu olan 10 COVID-19 vakasına konvalesan plazma verilmiştir. Bu hastalarda klinik düzelme ve akciğer lezyonlarının iyileştiği saptanmıştır^{10,11}. Bir hamile kadını da içeren 4 hastalık diğer bir seride ise konvalesan plazmadan sonra klinik iyileşme bildirilmiştir. Ancak bu meta analizde vakaların azlığı ve sonuçların belirsizliği özellikle vurgulanmıştır¹⁰.

Brown ve McCullough tarafından yazılan derlemede aynı 3 çalışmadan bahsedilmiştir. Toplam 19 hastada oksijen satürasyonunun iyileştiği, inflamasyonun ve virüs yükünün azaldığı belirtilmiştir. Ayrıca laboratuvar bulgularında oksihemoglobin satürasyonunun ve lenfosit sayısının arttığı, C-reaktif protein düzeyinin gerilediği gözlemlenmiştir. Ortalama konvalesan plazma veriliş süresinin 16.5 gün olduğu ve öncesinde viremi olan 9 hastanın 7'sinde virüs yükünün tespit edilemez bir seviyeye düştüğü özellikle belirtilmiştir.

COVID-19 hastalarında konvalesan plazma uygulaması Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 7 Nisan 2020 tarihinde onaylanmıştır^{12,13}. Bu karardan sonra Türkiye'de de konvalesan plazma uygulanması Sağlık Bakanlığı tarafından gündeme alınmıştır.

Ülkemizde de gönüllülük esasına dayalı olarak Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi'nde Konvalesan Plazma bağışçıların taşıması gereken nitelikler aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır¹⁴:

- COVID-19 enfeksiyonu tanısının, laboratuvar test (nazofarenks sürüntü örneğinden çalışılmış PCR test

pozitifliği ya da serolojik olarak SARS-CoV-2 antikorlarına ait test pozitifliği) sonuçlarına göre alınmış olması, VE

- Klinik olarak (öksürük, ateş, nefes darlığı, halsizlik vb.) iyileşmenin üzerinden en az 14 gün geçmiş olması, VE
- Nazofarenks sürüntü örneklerinden çalışılmış en az 2 adet PCR test sonucu negatifliğinin (testlerden birisi son 48 saat içerisinde yapılmış olmalı) olması gerekmektedir. Klinik iyileşmenin üzerinden 28 gün geçti ise test negatifliği şartı aranmaz.
- Bu kişilerin hastalık dönemine ait kayıtları eksiksiz, takip edilebilir ve dokümanite edilebilir olmalıdır.

Konvalesan plazma toplanması ve verilmesine dair Epstein ve Burnof ise şunları önermektedir¹⁵:

- Yetkili bir merkezde eğitimli ekip tarafından toplanmalıdır.
- Her ülke kan toplama ve plazmaferaz konusunda yerel kurallarına uymalı, standart ekipman kullanılmalıdır.
- Toplanması önerilen plazma hacmi 200-600 mililitredir.
- Elde edilen plazmanın viral inaktivasyonu yapılması mümkünse önerilir.
- Elde edilen ürün mümkün olan en kısa sürede -20 derece veya daha soğuk bir ortamda saklanmalıdır.
- Konvalesan plazmadan ayrılacak küçük bir örneğin -80 derecede potansiyel bilimsel araştırmalar için saklanması önerilir.
- Transfüzyon sırasında dikkat edilecek konuların başında işlemin hastanede ve eğitimli bir ekip tarafından gerçekleştirilmesi gelmektedir.
- ABO kan grubu uyumluluğu hayati önem arz eder.
- Etkinlik açısından hastaya mümkünse 2 ayrı donörden elde edilen plazmaların verilmesi önerilmektedir.
- Başlangıç dozu 200 mililitre olup hastalığın ciddiyetine göre 200 mililitrelik 2 ek doz daha önerilmektedir.

- Hastadan alınacak kan, serum ve plazma örneklerinin potansiyel bilimsel araştırmalar için saklanması önerilir.

Konvalesan plazmanın yan etkileri nelerdir?

COVID-19'da kullanılan konvalesan plazmalara dair hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir⁵. Ancak tüm plazma transfüzyonlarında olabilecek yan etkilerden olan ateş, kaşıntı, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı, anafilaksi ve bunlara benzer komplikasyonların olabileceği akılda tutulmalıdır. Nitekim Ebola hastalığında yapılan 99 hastalık bir konvalesan plazma çalışmasında hastaların %5'inde ateş ve/veya %4'ün kaşıntı ya da cilt döküntüsü saptanmıştır. Ancak hayatı tehdit eden bir yan etki gelişmemiştir⁵.

Konvalesan plazma ne zaman verilmelidir?

Konvalesan plazmanın kullanım zamanına dair net bir bilgi olmamakla birlikte retrospektif çalışmaların çoğunda yoğun bakımda ve geç verildiği gözlenmektedir. Ancak yeni bilgiler ışığında kliniği kötüleşme riski yüksek olan hastalarda (örneğin 70 yaşından büyük veya oksijene bağımlı oksijen saturasyonu 94'den düşük hastalar) mümkün olduğunca erken verilmesi önerilir⁵. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı son rehberde semptomların başlamasından itibaren 7-10. günde kullanılması önerilmektedir¹⁴. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü'nün 27 Mayıs 2020 tarihli kılavuzunda profilaktik konvalesan plazma kullanımı önerilmemektedir¹⁶.

Sonuç

COVID-19 hastalığı tedavisi henüz bulunmamış, tedavisi konusunda net protokollerin oluşmadığı, pek çok önerinin olduğu ancak bunların randomize çalışmalarla destek bulmadığı bir problem olarak karşımızda durmaktadır. İnsanlığın yüzyılı aşkın süredir viral enfeksiyonlarda konvalesan plazma kullanımına dair deneyiminin bulunması ve bunlardan elde edilen sonuçların yüz güldürücü olması COVID-19 tedavisinde de gündeme gelmesine neden olmuştur. Ancak küçük vaka

serileriyle retrospektif değerlendirmelerin yer aldığı son derece az sayıda ve kısıtlı hastaların yer aldığı çalışmalar konvalesan plazma tedavisine duyulan güveni de sarsmaktadır. Bu nedenle konvalesan plazma uygulamasına dair kontrollü prospektif çalışmaların planlanması ve sonuçlandırılması bu konuya bir açıklık getirebilir. Diğer yandan virüs yükünün ve mevcut sitokin miktarının azaltılması için konvalesan plazma tedavisi öncesi hastaya plazmaferez yapılması da araştırılması gereken bir konudur.

Konvalesan plazma verilme zamanı konusunda net bir bilgi olmamakla birlikte son çalışmalar uygulamanın erken yapılmasını önermektedir. Bu da ancak eldeki verilen toplanması, değerlendirilmesi ve prospektif randomize çalışmalarla karşılaştırılması ile aydınlatılabilir.

Pek çok ülkede hastalığın ikinci dalgasının görülmesi ve diğer ülkelerde de ikinci dalga beklenmesi hem iyileşen hasta grubunu hem de hastalığı semptomsuz geçirenleri değerli bir plazma vericisi kılar. Retrospektif verilerden elde edilen sonuçlar konvalesan plazmanın etkin olduğunu göstermektedir¹⁰. Olası bir ikinci dalgada elimizdeki donörlerin şimdiden tespiti ve gereğinde konvalesan plazmaların hızla toplanarak ihtiyacı olan hastalara en uygun zamanda ve miktarda ulaştırılması hayat kurtarıcı olabilir.

İşte bu nedenle henüz etkin bir aşının ve küratif bir tedavinin olmadığı COVID-19 hastalığında konvalesan plazma uygulamasının bir seçenek olarak değerlendirilmesi ve her uygulamanın mümkünse bilimsel bir çalışmaya dahil edilerek gerçekleştirilmesi en doğru yaklaşım olacaktır.

Kaynakça

- 1) Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Transfus Apher Sci.* 2020;102790. doi:10.1016/j.transci.2020.102790
- 2) WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. World Health Organization website. Accessed June 1, 2020.
- 3) T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye'deki Güncel Durum, Türkiye Günlük Koronavirüs Tablosu, Erişim 1 Haziran, 2020.
- 4) Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006-2011. doi:10.26355/eurrev_202002_20378
- 5) Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. *Vox Sang.* 2020;10.1111/vox.12926. doi:10.1111/vox.12926
- 6) Franchini M. Why should we use convalescent plasma for COVID-19? [published online ahead of print, 2020 May 16]. *Eur J Intern Med.* 2020;10.1016/j.ejim.2020.05.019. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.019
- 7) Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *J Infect Dis.* 2020;jiaa228. doi:10.1093/infdis/jiaa228
- 8) Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80-90. doi:10.1093/infdis/jiu396
- 9) Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *JAMA.* 2020;323(16):1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783

- 10) Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 22]. *CMAJ*. 2020;cmaj.200642. doi:10.1503/cmaj.200642
- 11) Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
- 12) Tanne JH. COVID-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ*. 2020;368:m1256. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1256
- 13) Budhai A, Wu AA, Hall L, et al. How did we rapidly implement a convalescent plasma program? [published online ahead of print, 2020 May 25]. *Transfusion*. 2020;10.1111/trf.15910. doi:10.1111/trf.15910
- 14) T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı. COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi Revizyon 1-Version 1. 2020.
- 15) Epstein J, Burnouf T. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Vox Sang*. 2020;10.1111/vox.12939. doi:10.1111/vox.12939
- 16) World Health Organization. Interim Guidance. Clinical Management of COVID-19. Published May 27, 2020.

COVID-19 VE SOLUNUM REHABİLİTASYONU

Prof. Dr. Teoman AYDIN, Dr. Mehmet Serkan KILIÇOĞLU,
Uzm. Dr. Buğra İNCE

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

COVID-19’lu hastalar, semptom sıklığına göre sırasıyla ateş, öksürük, yorgunluk, balgam ve bazı hastalarda nefes darlığı ile prezente olan solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılabilir. (1) Enfeksiyonun şiddeti asemptomatik bir tablodan sitokin fırtınası ve komplikasyonlar nedeniyle ölümle sonuçlanabilecek şekilde geniş bir spektrumdadır. DSÖ vakaların %80’e varan oranda asemptomatik geçirildiğini, %15’inin hastaneye yatış ve oksijen desteği gerektirdiğini ve %5’lik bir kesimin ise yaşam desteği gerektiren düzeyde ağır seyrettiğini belirtmektedir. COVID-19’lu bireyler yüksek solunum yetmezliği riski altında olduklarından yoğun bakım koşulları ve yardımcı solunum cihazları sayılarının artırılması için büyük çapta çalışmalar başlamıştır.

Şu ana kadar fizyoterapi modalitelerinin COVID-19’lu bireylerde efikasitelerini gösteren geniş çapta çalışmalar yayınlanmamış olsa da kritik hastalarda mekanik ventilasyon ve/veya sedasyona bağlı zorlu yatak istirahati ya da uzun süreli yatışı gereken hastaların izolasyonda hareketsiz kalmaları nedeniyle terapötik açıdan mutlaka motor rehabilitasyona ihtiyaç duyulacaktır.(2)

Balgamlı öksürük %34 gibi bir oranda nispeten daha az karşılaşılan bir semptom olsa da (1), COVID-19 hastaları bağımsız şekilde sekrete edemedikleri hava yolu salgıları ile başvurdıklarında fizyoterapi gerekliliği gündeme gelebilir. Fazla miktarda sekresyon veya nitelsiz öksürüğe yol açan nöromusküler hastalıklar, KE, spinal kord yaralanmaları, restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıkları gibi eşlik eden komorbidlere sahip yüksek risk olarak görülebilecek hastaların fizyoterapi gereksinimi artmaktadır. Yoğun bakım koşullarında veya

servislerde çalışan fizyoterapistler, yukarıda bahsedilen hastalıklara sahip, yetersiz hava yolu klirensi belirtileri gösteren solunum desteği ihtiyacı olan hastaların hava yollarını temizleme amacıyla çeşitli teknikleri kullanabilirler ve etkin oksijenizasyonu sağlamak için prone pozisyonlama da dahil COVID-19 ile ilişkilendirilen ağır solunum yetmezliği hastalarına destek tedavi sağlayabilirler. Kabaca fizyoterapistler, hastaların eve dönüşünü hızlandırmak ve kolaylaştırmak amacı ile orta ve şiddetli COVID-19 geçiren hastalara egzersiz, mobilizasyon ve rehabilitasyon desteği verilmesini sağlayacaklardır. (3)

**COVID-19 hastalığında prodromal dönemden sonra ve nadiren asemptomatik hastalarda dahi solunum sistemi önemli biçimde etkilendiği gerek radyolojik gerekse patolojik olarak gösterilmiştir. Bunun yanında hastalığı geçiren bireylerde ne derece sekel kalacağı, çeşitli sistemlerde ve hücre düzeyinde meydana gelebilecek kalıcı hasarlar hakkındaki bilgilerimiz hastalık hakkında uzun dönem veri olmadığından oldukça kısıtlı düzeydedir. Hastalığın klinik olarak en sık ve en ağır tutulumu solunum sistemi üzerine olduğundan uygun hastalarda, kontrendikasyon olmadığı sürece pulmoner rehabilitasyona mutlaka ihtiyaç duyulacaktır. Pulmoner rehabilitasyon (PR), hastanın detaylı değerlendirilmesinden sonra, hastaya özgü planlanan, eğitim, egzersiz, davranış değişikliklerini kapsayan, ancak bunlarla sınırlı olmayan, kronik solunum hastalığı olan bireylerin fiziksel ve psikolojik durumlarını iyileştirmeyi ve sağlığı düzeltici davranışlara uzun dönem uyumunu hedefleyen kapsayıcı girişimlerin tümü olarak tanımlanmaktadır (4). Esas olarak kronik hastalıkların tedavisinde kullanılsa da solunumu etkileyen tüm patolojilerin akut veya kronik durumlarında da gerekmekte ve uygulanmaktadır.

Kabaca değinmek gerekirse fizik tedavi ve rehabilitasyon anabilim dalı olarak pulmoner rehabilitasyondaki amaçlarımız;

- Solunum yollarının açıklığını sağlama amacıyla sekresyon birikiminin önlenmesi ve drenajı; bunun için gerekli olan

pozisyonlama ve mobilizasyon ile beraber etkin öksürük yöntemleriyle havayolu direncini düşürmek,

- Diyafram ve yardımcı solunum kaslarının fonksiyon kapasitesini arttırmak,
- Solunum iş ve yükü ile enerji tüketiminin hastanın eğitimi ile azaltılmasını sağlamak, solunum stratejileri geliştirmek,
- Bireye uygun egzersizlerle göğüs hareketliliğinin azalmasını önlemek veya artırmak, akciğer bozukluklarına bağlı olarak kas-iskelet sisteminde gelişen postüral deformiteleri saptamak, uygun egzersiz reçetesi ile deformite gelişimini önlemek ve/veya düzeltmek,
- Enduransı ve genel egzersiz toleransını geliştirmek,
- Hastalarının en temel ihtiyaçları olan soluk almayı gerçekleştirememelerinden kaynaklanan depresyon ve anksiyeteyi azaltmak,
- Tüm bunların sonucunda oluşabilecek fonksiyon yitimini azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır.

Pulmoner rehabilitasyon içerisindeki egzersiz eğitimi; komponentlerden en önemlisi ve hastayı en çok zorlayan ancak amaca ulaşmaktaki en önemli basamaktır.

COVID-19 için pulmoner rehabilitasyon endikasyonları net olarak belirlenmiş değildir. Ancak bugüne kadar diğer solunum yollarını tutan enfeksiyonlardan elde ettiğimiz bilgi ve deneyim çerçevesinde aşağıda belirtilen bir takım durumlar kabul edilebilir:

- 1) Akut dönemde oluşabilen kan gazı değişimleri, dispne, inefektif öksürük, ARDS ve immobilité
- 2) COVID-19'da uzun süreli görülen ve akut/subakut dönem sonrasında da devam edebilen uzun süreli respiratuvar ve yorgunluk gibi semptomlar
- 3) Malnütrisyon ve buna bağlı komplikasyonlar
- 4) İş, genel yaşam aktivitelerinde oluşan zorlanma ve yeti kaybı

- 5) Eşlik eden kronik akciğer patolojilerine sahip hastalarda kötü bazal kapasite
- 6) Solunumda zorlanma nedeniyle oluşabilecek anksiyete, depresyon gibi psikolojik faktörler

COVID-19'un yol açtığı geniş yelpazedeki bu klinik tablonun hafifletilmesi adına Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Çalışma Grubu tarafından pulmoner rehabilitasyon rehberi oluşturulmuştur.(5) Bu rehberde aynı zamanda hastaların rehabilitasyondan elde edebilecekleri yarar düzeyi ve rehabilitasyonu uygulayacak kişilerin alması gereken önlemlerden de bahsedilmiştir.

KORUNMA ÖNERİLERİ

COVID-19'un primer bulaş yolunun damlacık ve yakın temas olduğu bilinmektedir. Bu sebeple hastalara temas eden sağlık çalışanları bulaş açısından yüksek risk altındadır. Pandemi sürecinde yetersiz kalan sağlık çalışanlarının çeşitli sebeplerle yeterli önlemleri alamaması ve bunun sonucunda hastalığa yakalanan sağlık çalışanlarının yetersiz kalan sağlık hizmeti kapasitesini olumsuz yönde etkilemesi önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu hususta hizmet veren sağlık personeline yönelik kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı ile ilgili hem DSÖ(6)(7) hem de T.C. Sağlık Bakanlığı(8) tarafından yayınlanmış bazı kılavuzlar bulunmaktadır. Ana hatlarıyla olası veya kesin COVID-19 hastası ile temas eden sağlık çalışanının damlacık, temas veya aerosolizasyon bulaş yollarına yönelik kişisel koruyucu ekipman kullanmaları mutlaka önerilmiştir. Ancak olağanüstü pandemi şartları nedeniyle temas edecek sağlık personelinin sınırlı kaynakları doğru kullanması amacıyla temas sırasında yapacakları işlemin riskini değerlendirmesi ve riskin düşük/orta/yüksek gibi belirlendikten sonra buna göre belirlenen algoritmalar çerçevesinde önlem alması gerekmektedir. Bunun yanında COVID-19 hastaları ile yapılacak temasların tümünde risk düzeyi ve işlem ne olursa olsun temas edecek personel cerrahi maske, vücutun

çoğunu kapatan koruyucu önlük, gözlük ve/veya siperlik ile eldiven kullanması zorunludur. Yüksek aerosol yayma potansiyeline sahip solunum yolundan örnek alma, yakın mesafeden muayene, sekresyon aspirasyonu, entübasyon, invaziv işlemler vb. durumlarda da N95 maske kullanılmalıdır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan rehberde perküsyon, yardımcı öksürme, bronş drenajı gibi teknikler içeren pulmoner rehabilitasyon için risk derecesi belirtilmemiştir. Ancak bu işlemlerin aerosol oluşumuna yol açtığı bilinmekte olup diğer bazı kılavuzlar pulmoner rehabilitasyon uygulayacak kişilerin standart koruma önlemlerine ek olarak N95 kullanılması gerekliliğini belirtmişlerdir (3, 9). Uygulanan işlemlerden sonra hasta yanından ayrıldıktan sonra da kişisel koruyucu ekipmanın çıkarılması sırasındaki hijyen kurallarına da uyulması gerektiği unutulmamalıdır.

REHABİLİTASYON ÖNERİLERİ

Pulmoner rehabilitasyon kavramı, teknikleri ve etkinliği üzerine bilgilerimizin büyük kısmı kronik obstrüktif veya restriktif akciğer hastalıklarından elde edilmiştir. ARDS ile COVID-19 ve benzer klinik tablo oluşturabilen diğer akut enfektif tablolarda pulmoner rehabilitasyon ile ilgili kanıt düzeyi yüksek yeterli literatür mevcut değildir. Bu nedenle, COVID-19 için keskin sınırlı pulmoner rehabilitasyon prosedürleri oluşturmak yerine hastalığın geniş klinik prezentasyonu, bulaştırıcılığı ve tehlikeleri göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş tedavilerin düzenlenmesi öne çıkmıştır. Bireyselleştirilmiş bir pulmoner rehabilitasyon uygulaması sağlamak için bir takım konulara dikkat çekmek gerekir:

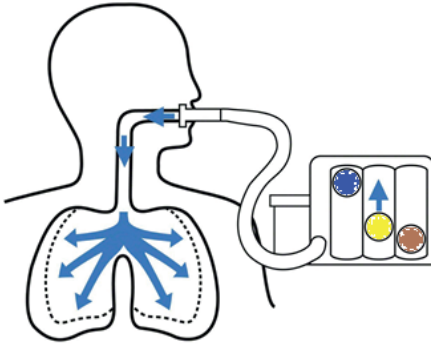
- Tüm öneriler COVID-19 hakkında sahip olduğumuz kısa dönemli gözlemlere dayanan akut hastalar üzerine belirlenmiştir. Hastalığın ve dolayısıyla pulmoner rehabilitasyonun uzun dönem sonuçları bilinmemektedir.
- Pnömoni gelişen hastalarda pulmoner rehabilitasyonun önemli olduğu düşünülse de rehabilitasyon uygulamalarının

patolojik süreçlere olan etkisi ve iyileşme sürecine katkısı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle pulmoner rehabilitasyon ile birlikte diğer tedavilerin kullanımı da aksatılmamalıdır.

- Pulmoner rehabilitasyon başlanması öncesinde mutlaka fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekiminin görüşü alınmalı ve klinik durumda değişme olduğunda hastanın rehabilitasyonu modifiye edilmelidir.
- Daha önce de belirtildiği gibi uygulanan pulmoner rehabilitasyon ve/veya genel rehabilitasyonun aerosol salınımına yol açması nedeniyle yüksek düzey koruma sağlayan kişisel koruyucu ekipman temini sağlanmalı ve rehabilitasyon için uygun bir altyapı sağlanmalıdır. Yeterli olanakların olmadığı durumlarda günümüz teknolojisi yardımıyla çeşitli görsel/online hizmetler yardımıyla telerehabilitasyon gibi seçenekler gündeme getirilmelidir.
- Pulmoner veya genel rehabilitasyonun da çeşitli komplikasyonlarının olabileceği ve bu işlemler sırasında mutlaka yakın izlemde bulunulması, hastaların monitörize edilmesi gerektiği kesinlikle unutulmamalıdır.
- Pnömoni gelişen bazı hastalarda kalıcı sekeller olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle bulaşıcılık durumu kalkan ve stabil olan hastalar taburculukları sonrasında FTR kliniklerine yönlendirilerek uygun rehabilitasyon programları düzenlenmesi gerekmektedir.



Resim 1: Fizyoterapist eşliğinde uygulamalı
kontrollü solunum egzersizleri



Öncelikle Triflonun Borusunun ucunu
Ağızınızla boşluk kalmayacak şekilde kavrayın.

Verebildiğiniz tüm nefesi vermeye çalışın.

Daha sonra Derin ve Güçlü Bir Nefes Çekerek
Topları Kaldırmaya Çalışın.

Resim 2: Triflo kullanımını gösteren bilgilendirme broşürü



Resim 3: COVID-19 hastalarında uygulamalı Triflo eğitimi

A)HAFİF HASTALIK AKTİVİTESİ

COVID-19(+) veya olası değerlendirilen, ancak asemptomatik, klinik seyri hafif, görüntülemelerde pnömoni bulguları olmayan tüm hastaların izolasyonda oldukları sürece genel sağlık önerileri kapsamında kısıtlı fiziksel aktiviteden kaynaklanabilecek olumsuz etkilerden korunmak için kapalı alan veya ev içinde yapılabilecek genel eklem hareket açıklığı egzersizleri, adımlama, gibi egzersizlerin yorgunluk oluşturmayacak şekilde yapmaları önerilir.

Bu hastalarda pulmoner rehabilitasyon uygulamasına ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından değerlendirilmesine gerek görülmemektedir.

Hafif hastalık seyri olan ancak solunum sistemi açısından sorun teşkil edebilecek obezite, tütün ve ürünleri tüketimi gibi hastalık seyrini kötüleştirebilecek durumlarda sekresyon atımını arttırmaya yardımcı bol sıvı tüketimi, bulunulan odanın havasının nemlendirilmesi ve solunum sisteminde iyileştirici etkileri gösterilmiş olan günlük 2 gr/kg protein alımı, C vitamini, çinko, selenyum ve diyetle lif miktarını artırma gibi destekleyici tedavi önlemleri alınmalıdır(10)(11)(12). Hafif hastalık döneminde hastayı ilk görüp tedavisini düzenleyen ve

evde kontrollerini yapan sağlık personeli gerekli bu önerileri hastaya iletmelidir.

İleri yaşlı, immün yetmezlik/supresyon, immobil ve mobilitesi kısıtlanmış hastalar veya primer solunum sistemi patolojisi olan özel duruma sahip hastalarda ise yukarıda bahsedilenlerden farklı olarak hafif hastalık döneminde pulmoner rehabilitasyon önerilmektedir ve bu rehabilitasyon fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından değerlendirilerek hastanın altta yatan durumuna göre modifiye edilmelidir.

B) HAFİF PNÖMONİ DÖNEMİ

COVID-19(+) klinik olarak hafif pnömonili hastaların FTR uzman hekimi tarafından değerlendirilerek, yalnızca gerekli görüldüğü takdirde hastaya göre kişiselleştirilmiş, pulmoner rehabilitasyon programı oluşturulması önerilmektedir. COVID-19(+) hafif pnömonili hastalarda solunum sistemi açısından sorun teşkil edebilecek obezite, tütün ve ürünleri tüketimi gibi hastalık seyrini kötüleştirebilecek durumlarda sekresyon atımını arttırmaya yardımcı bol sıvı tüketimi, bulunulan odanın havasının nemlendirilmesi gibi önlemler alınmalıdır.

COVID-19(+) hafif pnömonili hastalarda pulmoner rehabilitasyonda aktif yardımcı veya aktif EHA egzersizleri, mobilizasyonun sağlanması, balgamı ve produktif öksürüğü olan hastalarda insentif spirometri, trifold, flutter breathing cihazı, acapella, kornet ve pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) gibi bireysel kullanıma ait cihazların kullanımı ve balgamın kontrollü öksürük ve huffing manevraları ile dışarı atılmasının sağlanması ve solunum stratejilerini içerir. Bahsedilen teknikler aerosol oluşmasına sebep olduğu için, damlacıkların ortama yayılmasını engellemeye yönelik tedbirler (balgamın kapalı plastik poşetlerde toplanması kullanımı gibi) hakkında hasta veya refakatçisi bilgilendirilmelidir.(13).

Balgamı olmayan, kuru öksürüğe sahip hastalarda hava yolu temizleme tekniklerine ihtiyaç duyulmamaktadır.

İleri yaşlı, immün yetmezlik/supresyon, immobil ve mobilitesi kısıtlanmış hastalar veya primer solunum sistemi patolojisi olan özel duruma sahip hastalarda ise yukarıda bahsedilenlerden farklı olarak hafif pnömoni döneminde daha kapsamlı pulmoner rehabilitasyon önerilmektedir ve bu rehabilitasyon fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından değerlendirilerek hastanın altta yatan durumuna göre modifiye edilmelidir.

Bu hastalara uygulanan pulmoner ve/veya genel rehabilitasyon yardımcı cihaz kullanımı ve aktif destek gerektirebildiği için yüksek düzey koruma sağlayan kişisel koruyucu ekipman temini sağlanmalı ve rehabilitasyon için uygun bir altyapı sağlandıktan sonra en az bir kere hasta ile beraber yapılmalı, yeterli olanakların olmadığı durumlarda en az bir kere hasta veya refakatçisi ile aktif şekilde rehabilitasyon sağlanıp, rehabilitasyon öğretildikten sonra günümüz teknolojisi yardımıyla çeşitli görsel/online hizmetler yardımıyla telerehabilitasyon gibi seçenekler gündeme getirilmelidir. Bu yöntemler ilk seansta öncelik olmamalıdır.

C) CİDDİ KESİN/OLASI COVID-19 PNÖMONİSİ

Ciddi COVID-19 pnömonili hastalarda FTR uzman hekimi tarafından değerlendirilerek, kontrendikasyon olmadığı sürece hastaya göre kişiselleştirilmiş pulmoner rehabilitasyon programı oluşturulması önerilmektedir.

FTR uzman hekimi tarafından hastanın genel fiziksel değerlendirmesi, ateş, dispne vb. bulguları, kan değerleri, radyolojik bulguları, SpO₂, eklem hareket açıklığı (EHA), kas kuvveti, solunum kas kuvveti, yatak içi aktiviteleri, fonksiyonel kapasitesi, egzersiz kapasitesi ve eşlik eden hastalıkları değerlendirildikten sonra hastanın fonksiyon yitimine göre rehabilitasyon programı hazırlanmalıdır.

Bu hastalarda pulmoner rehabilitasyonun önemli olduğu düşünülse de rehabilitasyon uygulamalarının patolojik süreçlere olan etkisi

ve iyileşme sürecine katkısı olup olmadığı bilinmemekte olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle hastanın klinik durumunun pulmoner rehabilitasyonla hafifleyemeyebileceği göz önünde bulundurularak olası mekanik ventilasyon ihtiyacı, YBÜ sevki gibi ileri basamak tedaviler için hazırlık da yapılmalıdır.(4)(15)(16)

Her türlü rehabilitasyon programının uygulanabilmesi için hastaların tıbbi açıdan stabil olması gerekmektedir. Stabil olmayan hastalarda rehabilitasyon uygulamaları kardiyak output artışına, solunum iş yükünün artmasına, hemodinaminin bozulmasına yol açabilmektedir.

Stabil olmayan hastalarda genel durum stabil hale geldikten sonra ve viral yükün azalmasıyla(ortalama 10.gün) pulmoner rehabilitasyon uygulamasına başlanması önerilmektedir.

Stabil ve pulmoner rehabilitasyon uygulanan hastalarda genel durumun bozulması, solunum fonksiyonlarının kötüleşmesi durumunda pulmoner rehabilitasyonun hemen durdurulması gerekmektedir. Rehabilitasyonu durdurma kriterleri aşağıdaki gibidir:

281

- Dispne artışı ve/veya solunumun 30/dk üzerine çıkması
- Saturasyonun başlangıç değerine göre %4'ten fazla düşerek desatürasyon gelişmesi
- Non-invaziv ventilasyon alanlarda FiO₂ > %50 veya PEEP/CPAP >10 cm H₂O olması
- Kardiyolojik semptomlar
- Denge kaybı, kulak çınlaması, baş dönmesi gibi nörolojik veya vazomotor semptomların yeni başlaması veya daha önceden mevcutsa şiddetlenmesi
- Var olan bir radyolojik lezyonun 24-48 saat içinde %50'den fazla progrese olması(3, 9)(17)

Pulmoner rehabilitasyon programı hastanın durumuna göre bireyselleştirilmekle birlikte, temel olarak akut dönem pnömoni için uygulanan yöntemleri içermelidir. Bu dönemde yukarıdaki bulgu ve belirtiler yakından takip edilerek;

- Sık pozisyonlama,
- Yatak içinde veya yanında mobilizasyon, imkan varsa tilt table ile ayakta tutma, ,
- Tolere edebilen hastalarda yardımcı yürüme cihazları kullanarak progresif şekilde ambulasyon,
- Aktif asistif ya da aktif EHA egzersizleri,
- İzometrik egzersiz veya NMES ile immobilitateye bağlı güç kaybı ve sarkopeninin önlenmesi,
- Sarkopeniye ya da eşlik eden nörolojik hastalıklar, SKY gibi durumlarda görülen solunum kas kuvveti zayıfsa inspiratuvar kas eğitimi egzersizleri öğretilmesi,
- Balgamı ya da prodüktif öksürüğü olan hastalara spirometri, triflow, flutter breathing cihazı, PEP gibi bireysel cihazların temin edilmesi ve kullanımlarının öğretilmesi,
- Yardımcı cihazların kullanımıyla santral havayollarına döndürülen balgamın kontrollü öksürük ve huffing manevraları ile sekrete edilmesinin gösterilmesi,
- Kuru öksürüğü olup balgamı olmayan hastalarda hava yolu temizleme tekniklerinin kullanılmaması.
- Pulmoner rehabilitasyon teknikleri solunum iş yükünde artışa ve hastanın genel durumunda bozulmaya yol açabilir, bu konuda tetikte olunmalıdır.
- Solunum yetmezliğinde hiperkarbiyi önlemek amacıyla beslenme ve diyetetik görüşü alınarak karbonhidrattan fakir, eksiklikleri solunum yetmezliğini arttıran kalsiyum, fosfat ve magnezyumdan zengin nutrisyonel destek verilmesi gereklidir.

D)AKUT RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU

COVID-19 ARDS olgularında pulmoner rehabilitasyon önerilmez. Yoğun bakıma kabulünün ilk 10 gününde olan vakalar, önceden de belirtilen rehabilitasyonu durdurma kriterlerine sahip hastalar,

respiratuvar strese olanlar, bradikardi, taşikardisi veya değişken aritmi gibi kardiyovasküler açıdan stabil olmayanlar, şok tablosunda, derin sedasyonda olanlar, radyolojik progresyonu en az 24 saattir devam eden bireylere pulmoner rehabilitasyon yapılması uygun ve hasta için güvenli değildir. Komplikasyonların ve mortalitenin artmasına yol açabilir. (3, 9)

Bu hastalara pulmoner rehabilitasyon yerine yoğun bakım çalışanları tarafından genel rehabilitasyon prensipleri uygulanmalıdır (9). Hastalığın yaklaşık 7 ila 10.günü sonrasında viral yükün düşmeye başlamasıyla birlikte hastaya rehabilitasyon uygulanması daha doğru olacaktır. Bu hastalarda yoğun bakım personeli tarafından uygulanması gereken genel rehabilitasyonun unsurları:

- Ventilatörden ayırma zorluğu açısından hasta takip edilmeli ve spontan solunuma geçiş amacıyla yakın izlem yapılmalıdır.
- Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi amacıyla hasta yarı oturur pozisyonda tutulmalı ve tüm aspirasyon içeren işlemler imkanlar dahilinde kapalı sistemlerle yapılmalıdır. Ayrıca hastalar COVID-19'da öne çıkan posterior alan tutulumu açısından değerlendirilmeli, mümkünse pron pozisyon oksijenasyonu artırdığından 12 ila 16 saat boyunca uygulanmalıdır. Bu süreçte supin pozisyonadaki hasta pron pozisyona çevrilirken hastanın tüm kateterlerine dikkat edilmeli ve hem personelin hem de hastanın güvenliği sağlanmalıdır.
- Tromboemboliden korunma amacıyla riskli hastalarda kompresyon çorabı veya antikoagülan kullanımı değerlendirilmelidir.
- Supin ve/veya pron pozisyonda bası yarısı takibi yapılmalıdır. Bası yarısı oluşumu arttırıcı etmenler kaldırılmalıdır.
- Uzun süreli YBÜ yatışı olanlarda eklem kontraktürleri açısından takip gerekir. Özellikle omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği gibi büyük eklemlerde kontraktürlerin ilk 10 gün

sonrası oluşabileceği bilinmektedir. Bu nedenle hasta supin pozisyona getirildiğinde günde en az bir defa , belirlenen eklem için 15 tekrar eklem hareket açıklığı egzersizleri yapılmalıdır. Hastanın katılabildiği durumlarda EHA egzersizlerini aktif veya aktif asistif olarak yapması önerilir.

- Azalmış kas kitlesi, uzun süreli yoğun bakım yatışı sonrası ortaya çıkan bir komplikasyon olduğundan bilinci açık hastalarda başta NMES olmak üzere elektrik stimülasyon modaliteleri, özellikle büyük kas gruplarına, yanık oluşturmayacak şiddette uygulanmalıdır.
- Solunum yetmezliğinde hiperkarbiyi önlemek amacıyla beslenme ve diyetetik görüşü alınarak karbonhidrattan fakir, eksiklikleri solunum yetmezliğini arttıran kalsiyum, fosfat ve magnezyumdan zengin nutrisyonel destek verilmesi gereklidir.
- Bu süreçte uygulanacak genel rehabilitasyon prensiplerinin hiçbirisinin hastanın klinik stabilitesini bozmaması gerektiğinden sıkı takibi de yapılmalıdır. Eğer uygulamalar sırasında rehabilitasyonu durdurma kriterlerinin karşılanması durumunda genel rehabilitasyon prensipleri de sonlandırılmalıdır (13).

Sonrasında klinik seyri iyileşmiş ve bilinci açık olan hastaların konvelasan dönemde kliniğinin tekrar hızla kötüleşme riski olması nedeniyle, rehabilitasyona başlamadan önce hasta mutlaka FTR ve yoğun bakım hekimi ile birlikte değerlendirilerek klinik stabilite kazandığından emin olmalıdır. Mekanik ventilatörden ayrılan ancak YBÜ'de takip edilen hastalarda ise rehabilitasyon uygunluğuna FTR hekimi, yoğun bakım ve enfeksiyon hekimleri ile birlikte karar vermelidir. Bu hastalar için ciddi pnömonili COVID-19 için yapılan öneriler geçerlidir.(23)

Hastalar YBÜ'den ayrıldıktan sonra, FTR hekimi tarafından rehabilitasyon önerileri açısından değerlendirilir. Değerlendirme

sonrası bireysel pulmoner rehabilitasyon programı oluşturulur ve uygun kriterleri sağlandığında hasta kabul edilir. Rehabilitasyonun tüm basamaklarının yavaş yavaş düzeyi artırılarak; saturasyon, nabız hızı, tansiyon ve olası semptomların sıkı takibi yapılarak program başlatılır. Bu aşamada inspiratuvar ve ekspiratuvar kas eğitimleri, bronşial hijyen ve kontrollü solunum teknikleri, kardiyak iş yükünü arttıran progresif dirençli egzersizler ve aerobik egzersizler uygulanmaz. Pulmoner rehabilitasyona yardımcı olan hava nemlendirme, nutrisyonel vitamin ve mineral desteği gibi bileşenlere devam edilir.

REFERANSLAR

- 1) Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. 2020.
- 2) Polastri M. Physiotherapy in hospitalised patients with COVID-19 disease: what we know so far. 2020;27(3):1-3.
- 3) Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. 2020.
- 4) Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. 2013;188(8):e13-e64.
- 5) ve TFTvRUHD, Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği adına, Derneği TFTvRUH, Grubu KRÇ. SARS-COV-2 (COVID-19) SONRASI PULMONER REHABİLİTASYON PRENSİPLERİ: AKUT VE SUBAKUT SÜRECİN YÖNETİMİ İÇİN REHBER. 2020.
- 6) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Technical Guidance [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1]
- 7) Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization [<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498>]
- 8) COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması) 2 Nisan 2020 [https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf]

- 9) Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, et al. Respiratory Physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). 2020;90(1).
- 10) Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, Radella F, Garcia I, Maier RV: Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002, 236(6):814-822.
- 11) Hanson C, Lyden E, Rennard S, Mannino DM, Rutten EP, Hopkins R, Young R: The relationship between dietary fiber intake and lung function in the national health and nutrition examination surveys. *Ann Am Thorac Soc* 2016, 13(5):643-650.
- 12) Patel V, Dial K, Wu J, Gauthier AG, Wu W, Lin M, Espey MG, Thomas DD, Ashby CR, Jr., Mantell LL: Dietary antioxidants significantly attenuate hyperoxia-induced acute inflammatory lung injury by enhancing macrophage function via reducing the accumulation of airway HMGB1. *Int J Mol Sci* 2020, 21(3)
- 13) Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper. [<https://ers.app.box.com/s/825awayvkl7hh670yxbmzfvcw5medm1d>]
- 14) Bakanlığı S: Sağlık Bakanlığında Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. In., 19 Nisan 2011 edn. Resmi Gazete; 2011.
- 15) Chinese Association of Rehabilitation M, Respiratory rehabilitation committee of Chinese Association of Rehabilitation M, Cardiopulmonary rehabilitation Group of Chinese Society of Physicai M, Rehabilitation: [Recommendations for respiratory rehabilitation of COVID-19 in adult]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020, 43(0):E029.
- 16) Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, Greening NJ, Heslop K, Hull JH, Man WD et al: British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013, 68 Suppl 2:ii1-30.
- 17) Zhao HM, Xie YX, Wang C: Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. *Chin Med J (Engl)* 2020.

COVID 19 HASTALARININ HASTANEDE BAKIMI

Prof. Dr. Teoman AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Okan KÜÇÜKAKKAŞ, Dr. Mert KARA, Dr. Esra KÜLTÜR

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı*

Coronavirüsler (CoV), soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) gibi daha ciddi hastalıklara kadar hastalıklara neden olan büyük bir virüs ailesidir.

COVID-19'un en yaygın semptomları ateş, kuru öksürük, nefes darlığı ve yorgunluktur. Şiddetli vakalarda, enfeksiyon pnömoniye, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) neden olabilir ve bazen ölüme neden olabilir¹.

Hastanın solunum semptomlarını iyileştirmeyi, etkili öksürüğü eğitmeyi, hava yolu salgısını temizlemeyi, alevlenmeyi ortadan kaldırmayı amaçlayan kapsamlı, etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak pulmoner rehabilitasyondan faydalanılabilir.^{2,3}

COVID 19 tanılı hastalarda rehabilitasyonun amacı:

- 1) Solunum yollarını açık tutmak için; pozisyonlama, mobilizasyon etkin öksürük ve diğer sekresyon drenaj yöntemleri ile sekresyon birikimini önleyerek solunum yolları direncini azaltmak ve ventilasyonu düzeltmek,
- 2) Diyafram ve diğer solunum kaslarının daha normal bir pozisyon ve fonksiyonda olmasını sağlamak,

- 3) Respiratuvar görevi düzelten ve hava yakalanmasını azaltan bir soluma örneği ile solunum hızını azaltmak, uygun eğitim ile solunum sırasında solunum işini/yükünü ve enerji tüketimini azaltmak, bireye uygun egzersizlerle göğüs hareketliliğinin azalmasını önlemek veya artırmak, akciğer bozukluklarına bağlı olarak kas-iskelet sisteminde gelişen postüral deformiteleri saptamak,
- 4) Uygun egzersiz reçetesi ile deformite gelişimini önlemek ve/veya düzeltmek, pulmoner komplikasyonları önlemek, fonksiyonel kapasiteyi artırmak,
- 5) İmmobilitenin olumsuz etkilerinden korunmak ve bir an önce mobilizasyonu sağlamak,
- 6) Dispneyi azaltmak ve gevşemeyi sağlamak, endüransı ve genel egzersiz toleransını geliştirmek,
- 7) Kaygı, depresyon ve anksiyeteyi baskılamak,
- 8) Fonksiyon kaybını ve yaşam kalitesini düzeltmek ve hastaneden çıkış süresini hızlandırmaktır.

COVID-19 nedeniyle izole edilen hastalarda pulmoner rehabilitasyon yaklaşımı basılı, görsel eğitim materyalleri, eğitim videoları veya uzaktan konsültasyon yoluyla yapılmalıdır. Tüm süreçte T.C. Sağlık Bakanlığı, Dünya Sağlık Örgütü gibi otoritelerin sağlık mensuplarını koruma önlemlerine, yönergelerine uyulması gerekmektedir. Değerlendirme ve monitörizasyon tüm pulmoner rehabilitasyon süreci boyunca yapılmalıdır. Ancak ağır/kritik durumda olan hastanede yatan hastalar için, erken dönemde pulmoner rehabilitasyon önerilmemektedir⁴.

Pulmoner Rehabilitasyon; egzersiz eğitimi, respiratuvar ve fiziksel egzersiz eğitimi ve solunum stratejileri, iş ve uğraşı tedavisi, hasta eğitimi ve sigara bıraktırma, nutrisyonel değerlendirme ve destek, psikososyal destek, uzun süreli oksijen tedavisi, invaziv olmayan ve invaziv mekanik ventilasyon kullanımından oluşmaktadır.

Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından hastanın genel fiziksel değerlendirmesi, ateş, dispne vb. bulguları, kan değerleri,

radyolojik bulguları, SpO2, eklem hareket açıklığı (EHA), kas kuvveti, solunum kas kuvveti, yatak içi aktiviteleri, fonksiyonel kapasitesi, egzersiz kapasitesi ve birlikte bulunan diğer komorbid durumlar değerlendirildikten sonra elde edilen bulgulara göre her hastada mevcut kayıplara uygun bir rehabilitasyon programı planlanmalıdır. Rehabilitasyonda ileri iletişim teknikleri, teletıp veya sanal gerçeklik kullanmak COVID 19 gibi salgın hastalıklar için uygun olabilir.



Resim 1: Yatan COVID 19 hastalarının bakımı



Resim 2: Yoğun bakımdaki COVID-19 hastalarının bakımı

Pozisyonlama

Hastanın pozisyonlanması, V/Q oranını geliştirerek, O₂ transportunu sağlamak, akciğer volümlerini artırmak, solunum işini azaltmak, kalbin yükünü minimize etmek, mukosilyer klerensi artırmak için kullanılır.

Mekanik olarak ventilatörden ayrılmış hastalarda dik pozisyonlar akciğer volümlerini artırır, solunum işini azaltır.

ARDS'li hastalarda, yüz üstü pozisyonlama V/Q oranını geliştirir, ödemin çözülmesini sağlar, fonksiyonel rezidüel kapasitenin artmasını sağlar. Mekanik ventilasyon altında ağır ARDS olgularında (PaO₂/FiO₂<150) kontrendikasyon yok ise günlük 12 saatten fazla prone pozisyonu uygulanmalıdır.⁵

Unilateral akciğer problemlerinde etkilenmiş taraf üstte kalacak şekilde yan yatış V/Q oranını geliştirir. Akut lobar atelektazide yine etkilenmiş taraf üstte kalacak şekilde yan yatış (üstteki lob üzerine gerilim kuvvetleri yolu ile) ventilasyonu artırır, hava yollarının sekresyondan temizlenmesini kolaylaştırır

Mobilizasyon

Günler süren yatak istirahati kas kütlelerinde %30'a varan kayıplara neden olabilmektedir. YBÜ'de takip edilen hastalara sedatif ve nöromusküler blokaj ajanları verilmesi, nörolojik defisit, güçsüzlük immobil olmaya neden olmaktadır. Kardiyopulmoner yönden stabil olmayan hastalar uzun süreli olarak immobil olmak durumunda kalabilirler. Multipl organ disfonksiyonu akut fazı sonrası gelişen polinöropati veya miyopati bazı hastalar için söz konusudur. Bu durum, kas kütlelerinde ve gücünde kayıplara neden olur. Yeniden toparlanma için aylarca sürebilecek rehabilitasyon süreci gerekir. Bu nedenle aktif ya da pasif egzersizler uygulanmalıdır.

Bu egzersizler ile tam eklem hareketleri, kasın tam uzunluğu, uzama yeteneği, venöz dönüş desteklenir, normal hareket duyusu korunur. Omuzlar, eller, kalça ve bilekler kontraksiyon gelişme riski vardır, eller ve ayaklar için istirahat splintleri uygulanarak, eklemlerin nötral pozisyonu sürdürülür, korunur.⁶

Entübe hastalar için mobilizasyon; aktif ekstremitte egzersizleri, hastanın yatakta aktif olarak dönmesi, hastanın taşınabilir ventilatörle yatak dışına mobilize edilmesi, yatak kenarında oturma, yatak kenarında

oturduktan sonra koltuğa geçme, ayakta durma, yatak kenarında ayağa kalkıp, dik durup koltuğa transfer olma ve yürümeyi içerir.⁷

Hava yolu aspirasyonu (Suctioning)

Endotrakeal tüp veya trakeostomi yolundan büyük hava yollarındaki sekresyonların uzaklaştırılması ve öksürmenin stimüle edilmesi amacıyla kullanılır⁸

Öksürme

Sekresyonların akciğerlerden uzaklaştırılmasına yardım eder. Hasta dik pozisyonda otururken önce burnundan derin bir nefes alır, ardından kısa öksürmelerle havayı dışarı verir.

Derin solunum

Akciğerlerin tüm bölgelerine havanın en iyi şekilde dağılmasını sağlar.Yatakta otururken yapılabilir.Maksimum güçte nefes alınır bu sırada abdomen üzerine basınç uygulanır. Karnın kasıldığı hissedilir. Ardından hasta havayı dışarı verir.

291

Postüral drenaj

Yerçekimi kuvvetinin etkisiyle akciğerlerden büyük hava yollarına doğru sekresyonun etkin bir şekilde drene edilmesini sağlar.

Perküsyon ve Vibrasyon

Göğüs duvarına oluşturdıkları enerji dalgası ile hava yollarındaki sekresyon klerensini artırdıklarına inanılan özel teknikleridir. Perküsyon, akciğerin etkilenmiş bölgesinde göğüs duvarı üzerine kubbe şekli verilmiş elle ritmik olarak “clapping” uygulanmasıdır.

Vibrasyon ise aynı bölgeye ekspirasyon fazı sırasında elle vibrasyon ya da kompresyon uygulanmasıdır. Mekanik ya da manüel olarak uygulanabilir. Manuel olarak uygulandığında, hasta derin bir nefes

aldıktan sonra ekspirasyon fazı sırasında hastanın göğüs duvarı üzerine elle basınç uygulanırken aynı zamanda titreşimler uygulanır. Perküsyon ve vibrasyonun amacı, akciğer içindeki sekresyonların atılmasını sağlamaktır.

Ekstremitte Egzersizleri

Pasif, aktif yardımcı veya aktif ekstremitte egzersizleri; eklemlerin hareket açıklığını korumak, yumuşak dokuları uzatmak, kasların kuvvet ve fonksiyonunu artırmak, kasın mekanik elastisitesini korumak, dolaşıma yardımcı olmak, tromboemboli riskini azaltmak için uygulanır.

- Aktif: Hasta kendisi hareketi yapabilir.
- Aktif yardımcı: Hasta hareketi başlatabilir, kısmen yapabilir, fakat hareketi tamamlayabilmesi için yardıma ihtiyacı vardır.
- Pasif: Hasta hareketi paralizi veya kontraktür nedeniyle başlatamaz. Hareketin tamamını yardımcı kişi yaptırır.

Bağ dokusu değişikliklerinin oluşmaması için eklemlerin günde 5-10 defa yavaş ve kontrollü bir şekilde hareket ettirilmesi yeterlidir.

İzometrik kas kuvvetlendirme

İzometrik egzersiz görülebilir bir eklem hareketi olmaksızın sadece kas kasılmasının olduğu statik egzersizdir. Dirence karşı yapıldığında kas kuvvetinde ve dayanıklılığında artış amaçlanır. Kuadriseps, hamstring, gluteal, bel kaslarına uygulanabilir. Kas liflerinde mobilizasyonu sağlamak, spazmı ve ağrıyı azaltmak hedeflenir. Kuvvet artışına yol açmaz. Eklem immobilizasyonunda, rehabilitasyonun erken dönemlerinde kas atrofisini önlemek için uygulanabilir.

Nöromüsküler Elektrik Stimülasyon (NMES)

Kasın fonksiyonel kapasitesini korumak veya güçlendirmek için bilinci açık hastalarda kullanılabilen bir yöntemdir. İskelet kasına transkutanöz yüzey stimülasyonu yerleştirilerek bir katot ve bir anot arasında akım akışı sağlanır. Motor sinirlerin eksitasyonu ile kasta kontraksiyon elde etmek için kullanılır. Özellikle büyük kas gruplarına, yanık oluşturmayacak şiddette uygulanmalıdır.

Döndürme

Hastanın bir yandan diğerine döndürülmesi ekspansiyona ortam hazırlar. Hasta kendi ya da bakım veren kişi tarafından döndürülür. Drenajı teşvik edebilmek için hastanın tolere edebiliyorsa yatağın başını eleve etmek gerekir. Mekanik olarak ventile edilen kritik hastalarda saat başı ya da iki saatte bir hastayı döndürmek gerekir.⁹

Nutrisyonel destek

Solunum yetmezliği-karbondioksit birikimini azaltmak için karbonhidrattan fakir diyet verilmesi ve hipofosfatemi, hipomagnezemi, hipokalsemi gibi solunum yetmezliğini artıran durumlara dikkat edilmesi gereklidir. Protein desteği, vitamin C, vitamin E ve vitamin A, çinko ve selenyum desteği verilebilir.

Hastanede kalış süresi boyunca malnütre veya malnütrisyon gelişme olasılığı yüksek olan ve üç gün içinde tam bir oral diyet alması beklenmeyen yoğun bakım ünitesindeki hastalar, özel enteral ve/veya parenteral nütrisyon desteği almalıdırlar. Beslenme toleransını kolaylaştırmak, bağırsak bariyeri disfonksiyonunu ve enfeksiyon riskini azaltmak, hastanede kalış ve mekanik ventilasyon süresini kısaltmak için ilk 24-48 saat içinde erkenden enteral nütrisyona başlanmalıdır. Enteral beslenme 25- 30 kcal/kg/gün olarak sağlamalıdır.

Besin maddelerini enteral yol ile alamadığında, emilimde yetersizlikler olduğunda veya enteral yol ile yeterince kalori alamadığında, parenteral

beslenmeye geçilmelidir. Tek başına veya enteral beslenmeye ek olarak uygulanabilmektedir. İlk 24 saat veya 24-48 saat içinde, enteral beslenmenin yapılamadığı durumlarda parenteral beslenme önermektedir. Parenteral besinler hastaya periferik ve santral yollardan verilebilir.

Venöz tromboemboliden korunmak

Basıncılı çoraplar, özellikle riskli hasta grubunda yarar/zarar oranı gözetilerek antikoagülan kullanımına karar verilmelidir.

Bası yarısından korunmak

Supin ve pron, her iki pozisyonda da yatak yarası takibi yapılmalıdır. ¹⁰ Deri lezyonlarını ve immobilizasyon sekellerini önlemek için pasif mobilizasyon düşünülmelidir. Baş ve kol duruşunun her 4-6 saatte bir değiştirilmesi, endotrakeal tüpün ağız ve dudaklara bastırılmadığından ve nasogastrik sondanın burun deliğine aşırı baskı yapmadığından emin olunmalıdır. Anti-dekübit ekipman ve yüksek yoğunluklu veya esnek köpükler kullanarak basınca duyarlı alanlarda dekübit ülseri oluşumu önlenmeye çalışılmalıdır.

Yüz/Periorbital ödem oluşumu önlemek

Yatağın 30°de anti-Trendelenburg pozisyonunda durması faydalıdır.

Brakiyal plexus yaralanmasını önlemek

Doğru konumlandırıldıktan sonra üst ekstremité duruşları aralıklarla değiştirilmelidir

Rehabilitasyonun sonlandırılması gereken durumlar

Uygulanacak genel rehabilitasyon prensiplerinin hastanın klinik stabilitesini bozmaması gerektiğinden sıkı takibi de yapılmalıdır. Rehabilitasyon esnasında solunum hızı >30 solunum/dk, oksijen

saturasyonu oksijen tedavisine rağmen %93'ün altında, non invazif ventilatörde FiO₂ > %50 olan ve pozitif ekspiratuvar basınç (PEEP)/ sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) >10 cm H₂O üzerinde olması, bradikardi, taşikardi veya değişken aritmisi gibi olayların ortaya çıkması durumunda bu uygulamalar sonlandırılmalıdır.

COVID 19 Hastalarının Evde Bakımı

- Elleri sık sık sabun ve su veya alkol bazlı el ovma ile temizlemeli, evde kalmalı, işe, okula veya halka açık yerlere gidilmemelidir.
- Bol sıvı içmeli ve besleyici yiyecekler yemelidirler.
- Diğer aile üyelerinden ayrı bir odada kalmalı, ancak mümkünse tıbbi maske takmalı ve diğer insanlardan en az 1 metre uzakta durmalıdır.
- İzole bulunduğu odayı iyi havalandırmalı ve mümkünse özel bir banyo kullanmalıdır.
- Öksürürken veya hapşırırken ağzını dirsek ile örtmeli veya tek kullanımlık peçete kullanılmalıdır.
- Genel sağlık önerileri çerçevesinde ev içinde yapılabilecek evde adımlama, genel eklem hareket açıklığı egzersizleri gibi egzersizlerin, yorgunluk oluşturmayacak şekilde, fiziksel aktivite kısıtlamasının olumsuz etkilerinden korunmak amacı ile yapmaları/sürdürmeleri önerilir¹¹.
- Nefes almakta güçlük yaşama halinde ,derhal sağlık kurumuna müracaat edilmelidir.¹²

Sonuç olarak, hedeflerimiz hem COVID-19 hastalarını başarılı bir şekilde tedavisini, bakımını ve rehabilitasyonunu sağlamak hem de rehabilitasyon ekibi üyelerinin sağlığını korumaktır.

Kaynaklar

- 1) WHO Disease Outbreak News. <https://www.who.int/csr/don/en/>. Accessed 05.05.2020.
- 2) Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. COVID-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med.* 2020;52(4):jrm00044. doi:10.2340/16501977-2677. Accessed 2020/04//.
- 3) AYTUR YK, KOSEOGLU BF, TASKIRAN OO, et al. SARS-COV-2 (COVID-19) SONRASI PULMONER REHABİLİTASYON PRENSİPLERİ: AKUT VE SUBAKUT SÜRECİN YÖNETİMİ İÇİN REHBER. In:2020. Accessed 05.05.2020.
- 4) COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. Accessed 05.05.2020.
- 5) Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama.* 2009;302(18):1977-1984.
- 6) Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *Journal of Physiotherapy.* 2020.
- 7) Tur BS, Evcik D. Is Physical Medicine and Rehabilitation needed much more for COVID-19 pandemic?
- 8) KILIÇ L, PEHLİVAN FE. Yoğun Bakımda Pulmoner Rehabilitasyon.
- 9) POLAT MG. Yoğun Bakımda Fizyoterapi Uygulamaları.
- 10) Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, et al. Respiratory Physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Archives for Chest Disease.* 2020;90(1).
- 11) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Technical Guidance. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1. Accessed 05.05.2020.
- 12) Smith JM, Lee AC, Zeleznik H, et al. Home and community-based physical therapist management of adults With post-intensive care syndrome. *Physical Therapy.* 2020.

COVID-19 PANDEMİSİNDE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARIN YÖNETİMİ

Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR, Doç. Dr. Mahmut ULUGANYAN

*Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

COVID-19 ve KALP

Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19) ilk vakanın tespit edildiği 8 Aralık 2019 tarihinden itibaren çok hızlı bir şekilde yayılarak global bir pandemiye dönüşmüştür. COVID 19 hastalığı ‘severe acute respiratory syndrome coronavirus-2’ (SARS-CoV-2) ajanı ile meydana gelmektedir. Hastalık ilk vakanın tespitinden Nisan 2020 tarihine kadar tüm dünyada 185 ülkede tespit edilmiştir. Bu süre zarfında COVID 19 milyonlarca insanı enfekte etmiş ve yüzbinlerce insanın ölümüne sebebiyet vermiştir.^{1,2} Bir çok ülkenin sağlık sistemi zorlanmış veya iflas etmiştir. Tüm dünyada çok ciddi ekonomik zorlanmalara yol açmıştır.

SARS-CoV-2 beta-korona virüs ailesinden olan yeni bir zarflı RNA virüstür. SARS-CoV-2’nin yarasalardan kaynaklandığı ve ara konak olarak Malayan pangolinine bulaştığı ve nihai olarak insana bulaştığı düşünülmektedir.^{3,4}

SARS-CoV-2 temel olarak damlacık yolu ile bulaşmakta ve dış yüzeylerde 3 güne kadar kalabilmektedir.^{1,2} En sık semptomlar ateş ve kuru öksürük olmak ile birlikte baş ağrısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, bulantı, kusma, ishal ve yaygın kas ağrıları görülebilmektedir.¹ Hastaların yaklaşık %80’inde hastalık hafif semptomlar ile geçirilmektedir. Yaklaşık %14 hastada ciddi semptomlar olmakta ve %5 hasta ağır hastalık tablosuna yakalanmaktadır. COVID 19’da vaka-ölüm oranı (VÖÖ) ülkeler arasında ve yaş grupları arasında çokciddi farklılık arz etmektedir. Genel VÖÖ %1.4 iken, 60 yaşın üzerinde

oran çok hızlı olarak artmaktadır.² 50 yaş altında VÖÖ %1'in altında iken octogenerianlarda %15 civarındadır.⁵ Benzer şekilde herhangi bir eşlik eden hastalığı olmayanlarda VÖÖ %1 civarında iken eşlik eden hastalığı olanlarda özellikle kardiyovasküler hastalığı olanlarda bu oran %11'e kadar çıkabilmektedir.^{1,2} Kardiyovasküler hastalığı olanlarda COVID-19 artmış ölüm ve morbiditeye yol açmaktadır. Aynı şekilde kardiyovasküler hastalığı olan ve/ya kardiyovasküler risk faktörü olanlarda COVID 19'a hassasiyet artmaktadır.² Dahası COVID-19 mevcut kardiyovasküler hastalığı kötüleştirebilmekte ve yeni kardiyak komplikasyonlara yol açabilmektedir.⁶

KARDİYOVASKÜLER HASTALIK VE COVID 19

İlk çalışmaların yayınlandığı Çinde yapılan bir kohort çalışmasında herhangi bir komorbitenin olması vakaların %48'inde bulunur iken (ölenlerde %67'sinde), hipertansiyon (HT) %30'unda (ölenlerde %48), diyabet (DM) %19'unda (ölenlerde %31) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) %8'inde (ölenlerde %13) tespit edilmiştir.⁷ Çin sağlık komisyonunun verilerine göre COVID-19 tanısı alan hastaların %35'inin HT ve %17'sinin koroner arter hastalığı tanılı olduğu bildirilmiştir.⁸ Sekiz çalışmanın dahil edildiği ve 46 248 hastayı içeren bir metaanalize göre COVID-19 hastalığında en sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla %17±7 ile HT, %8±6 ile DM ve %5±4 ile KVH olarak tespit edilmiştir.⁹ Öte yandan HT, DM ve KVH prevelanslarının COVID-19 görülüne benzer olarak Çin toplumunda bulunduğu ifade edilmiştir.⁶ Dolayısı ile bu durumun rastlantısal bir gözlem olduğu ifade edilmiştir. Ama daha önemli olarak DM varlığı 2 kat, kardiyovasküler hastalık varlığı 3 kat ve HT varlığı 2 kat daha fazla hastalığın ciddiyetini artırdığı ve yoğun bakım ihtiyacına yol açtığı gösterilmiştir.⁶ Bu durum komorbid hastalıkların prognostik önemini ve etkisi göstermiştir. Bütün bu durumlar birlikte değerlendirildiği zaman şöyle bir sonuca ulaşılabilmektedir. Bu hastalıkların sık görülmesinin sebebi ileri yaş ile

ilgili bir durum iken, mevcut hastalıkların varlığı COVID-19'un daha ağır klinik bir tablo ile seyretmesine sebebiyet verebilmektedir.

Çin'deki ilk vakalarda kardiyak enzimlerin artışı ile seyreden myokardiyal hasar tespit edilmiştir.¹ Bu hastaların yoğun bakım ihtiyacı olanlarında kardiyak enzim yükselmesi yada yeni elektrokardiyografik (EKG) veya ekokardiyografik (EKO) anormallik meydana gelmesi daha yüksek oranda tespit edilmiştir.¹⁰ Ölüm ile seyreden vakaların %46'sında hs-cTnI yükselmesi görülür iken yaşayanların sadece %1'inde artış tespit edilmiştir.¹¹ Ölüm ile seyreden hastalarda günler içinde hs-cTnI seviyesi giderek artar iken yaşayanlarda enzim seviyeleri stabil seyretmiştir.¹¹ hs-cTnI yükselmesi diğer inflamatuvar biyobelirteçler olan D-dimer, ferritin, interlökin-6 ve laktat dehidrogenaz yükselmesi ile paralellik seyretmiştir.¹¹ hs-cTnI'deki yükselme izole myokardiyel hasardan ziyade sitokin fırtınası yada sekonder hemofagositik lenfositosisiye sekonder sistemik bir durum olduğunu göstermektedir.^{1,11} Öte yandan izole fulminan myokardit ile seyreden, EKG'de ST yükselmesi, EKO'da global hipokinezi ve dilatasyon görülmesi, anjiyografik olarak normal koronerlerin izlendiği kardiyak troponin ve NT-proBNP yükselmesi ile seyreden vakalarda bildirilmiştir.^{12,13} Bu vakalarda intravenöz immünglobulin, ve steroids verilmiş ve birinde kardiyak destek cihazı takılmıştır. Takibinde bu hastalarda ventrikül fonksiyonları ve boyutları normale gelmiştir.^{12,13} Mevcut verilere göre COVID-19'da fulminan miyokardit ve derin kardiyojenik şok insidansı çok düşüktür.¹

COVID-19'unda kardiyak tutulumun mekanizması tam olarak bilinmemek ile birlikte olası mekanizmalardan biri kardiyak tutulumu anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'nin (ACE 2) aracılık ettiği bir diğer olası potansiyel sebep T₁ ve T₂ yardım (helper) hücrelerinin yol açmış olduğu dengelenmemiş bir cevabın yol açtığı sitokin fırtınasıdır.^{1,2,14} Bir başka potansiyel mekanizma respiratuar disfonksiyon ve hipokseminin yol açtığı myokardiyel hücre hasarıdır.¹⁵ Yukarda bahsedilen mekanizmaların tek tek veya hep birlikte kardiyak hasar meydana getirmeleri olası görülmektedir.

COVID 19 seyri sürecinde farklı kohortlarda kan basıncı ile ilgili farklı tespitler yapılmıştır. Çinden yayınlanan ilk verilerde kritik derecede hasta olan ve ölenlerde kan basıncı yüksek tespit edilmiş iken Amerika'daki verilerde bu hasta grubunda düşük tansiyon ve vazopresor ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir.^{16,17} Yine COVID 19 hastalarının bir kısmı çarpıntı ile başvurabilmekte ve bunlarda hastalığın seyrinde taşikardiden bradikardiye ve asistoliye kadar çeşitli aritmiler meydana gelebilmektedir.² Ve yine hastalığın sürecinde kullanılan medikasyonlar çeşitli aritmilere yol açabilmektedir. Bu aritmiler hipoksemi, metabolik bozulma, sistemik inflamasyon ve myokardite sekonder olarak gelişebilmektedir.²

ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM VE COVID 19

ACE 2 membran bağlı bir aminopeptitazdır ve ACE homologudur.² Anjiyotensin 2'yi anjiyotensin 1-7'ye dönüştürür. Böylelikle renin anjiyotensin sistem ilişkili vazokonstriksiyonu dengeler. ACE 2 ayrıca kardiyovasküler ve immün sistemde önemli rol oynar.^{2,18} SARS-CoV-2 enfeksiyonu, viral yüzey sivri proteinin, insan ACE 2 reseptörüne bağlanarak oluşmaktadır.¹⁹ ACE 2 temel olarak bütün dokularda bulunmak ile birlikte en fazla aktiviteyi ileum ve böbrekte göstermektedir. Bunun dışında yağ dokusu, kalp, beyin kökü, akciğer (temel olarak tip 2 alveol hücreleri), damar yatağı, mide, karaciğer ve nazal ve oral mukozada bulunmaktadır.^{20,21} ACE 2 reseptörlerinin bu yaygın bulunuşu COVID 19'un yaygın organ tutulumunu açıklayabilmektedir. Akciğerde bulunan ACE 2 reseptörleri temel portal giriş yeridir.² SARS-CoV-2 temel olarak alveol epitel hücrelerine saldırır ve respiratuar semptomlara yol açar. ACE 2 kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha yüksek oranda eksprese olmaktadır.^{1,22} Bundan dolayı semptomlar kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha ciddi seyretilmektedir.²² ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) HT, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği gibi geniş bir kardiyovasküler

hastalık yelpazesinde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar temel olarak ACE 2 seviyelerini artırmaktadır. COVID-19'un başlangıcından itibaren ACE inhibitörleri ve ARB'ler sorgulanmıştır ve bu ilaçların COVID-19 tanısı alan hastalarda devam edip edilmemesi tartışılmıştır. Her ne kadar SARS-CoV-2 hücre içine ACE 2 üzerinden girse de, akut akciğer hasarına karşı ACE 2'nin koruyucu olduğu görülmektedir. Bir fare deneyinde SARS-CoV diken proteinin ACE 2ye bağlanması ACE 2 aşağı doğru regülasyonuna (downregülasyon) ve bunu takiben pulmoner ödeme neden olduğu ve akciğer fonksiyonlarında azalmaya yol açtığı görülmüştür.¹ Yine başka fare deneyinde ACE olmayan farelerde ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonun meydana geldiği gösterilmiştir.²³ Bundan dolayı yüksek enfeksiyon ajanı ACE 2 vasıtası ile konağı enfekte etse de yüksek ACE 2 seviyeleri hastalığın olumsuz etkilerini nötralize edebileceği düşünülmektedir.²⁴ ACE 2 ve Losartanın SARS-CoV nedenli akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir.^{25,26} COVID-19 tanılı hastanede yatan ve ayakta tedavi gören hastalarda Losartan kullanımının akciğer hasarını azaltıp azaltmayacağını göstermek için çalışmalar devam etmektedir.^{27,28} Ulusal ve uluslararası tüm kardiyoloji dernekleri halihazırda ACE inhibitörü/ARB kullananlarda ilacın kesilip başka bir tedaviye geçilmesini önermemektedir. ACE inhibitörü ve ARB ile mevcut tedavinin devamı önerilmektedir.

KAWASAKİ HASTALIĞI VE COVID-19 BİRLİKTELİĞİ

COVID-19 sürecinde öncesinde İtalya ve sonrasında Fransada daha sık olarak Kawasaki hastalığı teşhis edildi.^{29,30} Bu vakaların bir kısmında SARS-CoV-2 tespit edilmesi COVID-19 ile Kawasaki hastalığı arasında bir ilişki olabilme ihtimalini ortaya çıkardı. Bu durumun COVID-19 ile direct ilişkili bir durum mu yada SARS-CoV-2 ile ilişkili inflamatuvar bir yanıt olduğu ile ilgili henüz net veriler bulunmamaktadır.³¹ Bu durum araştırılması gereken bir konu olarak önümüzde durmaktadır.

COVID-19 VE MYOKARDİYEL ENFARKTÜS

COVID-19 sürecinde diğer bir önemli konu akute myokardiyel enfarktüstür. COVID-19 sürecinde sistemik enfeksiyon myokardiyel oksijen arz talep bozulmasına yol açarak akut myokardiyel hasara sebebiyet verebileceği gibi, shear stresi artırarak plak rüptürüne yol açabilir.⁶ Öte yandan sistemik enfeksiyonun yol açtığı artmış protrombotik ortam myokardiyel enfarktüse yol açabilir.⁶ Teorideki bu durumun sahada ne kadar myokardiyel enfarktüse yol açtığı ile ilgili elimizde dökümente veri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak COVID-19 gerçek zamanlı bir pandemi olmaya devam etmektedir. COVID-19 hastalarında kardiyovasküler hastalık mevcudiyeti önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda yoğun bakıma gidiş daha fazla olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların bulunması durumunda COVID-19 tanısı alan hastalar daha yakından ve dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. ACE inhibitörü/ ARB'ler ile tedavi, klinik gereklilik durumuna göre devam edilmesi önerilmektedir.

Referanslar

- 1) Circ. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-1655.
- 2) Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443-1455.
- 3) Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2 [published online March 17, 2020]. *Nat Med*. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
- 4) Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak [published online March 13, 2020]. *Curr Biol*. doi: 0.1016/j.cub.2020.03.022.

- 5) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online February 24, 2020]. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- 6) Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-250. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013
- 7) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 8) Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system [published online March 5, 2020]. *Nat Rev Cardiol*. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
- 9) Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis [published online March 12, 2020]. *Int J Infect Dis*. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- 10) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, 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
- 11) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 12) Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin [published online March 16, 2020]. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190.
- 13) Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, Wang LF, Gao H, Wang Y, Dong CF, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *preprints*. 2020; 2020030180. doi: 10.20944/preprints202003.0180.v1

- 14) Wong, C. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 136, 95–103 (2004).
- 15) Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system [published online March 5, 2020]. *Nat Rev Cardiol.* doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
- 16) 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 [published online March 3, 2020]. *Intensive Care Med.* 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- 17) Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series [published online March 30, 2020]. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
- 18) Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. ACE2: from vasoepitidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004; 25:291–294
- 19) Circ. 6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [published online March 5, 2020]. *Cell.* doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 20) 10. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Ann Tallant E, Smith RD, Chappell MC. Effects of reninangiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming Enzymes and receptors. *Kidney Int* 68: 2189–2196, 2005.
- 21) 11. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor Blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 111: 2605–2610, 2005.
- 22) Circ 8. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294.

- 23) 34. Crackower, MA, Sarao, R, Oudit, GY, Yagil, C, Kozieradzki, I, Scanga, SE, Oliveira-dos-Santos, AJ, da Costa, J, Zhang, L, Pei, Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417:822–828. doi: 10.1038/nature00786
- 24) 35. Vaduganathan, M, Vardeny, O, Michel, T, McMurray, JJV, Pfeffer, MA, Solomon, SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653–1659.
- 25) 37. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112–116. doi: 10.1038/nature03712
- 26) 38. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879. doi: 10.1038/nm1267
- 27) Circ 39. Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04311177. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177>. March 17, 2020. Accessed March 21, 2020.
- 28) Circ. 40. Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04312009. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>. March 17, 2020. Accessed March 21, 2020.
- 29) Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; published online May 13.
- 30) Rising cases of kids with Kawasaki disease possibly linked to coronavirus 2020 [accessed 5/6/2020]. Available from: <https://english.kyodonews.net/news/2020/04/05476c47050f-risingcases-of-kids-with-kawasaki-disease-possibly-linked-to-virus.html>
- 31) Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Lancet*. 2020;10.1016/S0140-6736(20)31129-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31129-6

COVID-19 PANDEMİSİNDE DERİ BULGULARI VE HASTALIK TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN KUTANÖZ REAKSİYONLARI

Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK, Uzm. Dr. Didem DİZMAN

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı*

COVID-19 Pandemisinde Deri Bulguları

Giriş

Koronavirus hastalığı 19 (COVID 19), akut ciddi solunum sendromu *coronavirus* 2 (SARS-Cov2) ile oluşan pnömoni tablosu olup ilk defa Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tanımlandı. Salgının Çin'den tüm dünyaya yayılması sonucunda, 11Mart'ta Dünya Sağlık Örgütü (WHO) pandemi durumunu ilan etti (1).

SARS-Cov2 grip benzeri semptomlara neden olur, yüksek riskli kişilerde ciddi seyredebilir. Ana semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, kas ağrısı, gastrointestinal şikayetlerdir (2). SARS-CoV-2, angiotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2)' yi bir hücre reseptörü olarak kullanarak hücreleri enfekte eder. Hem kadın hem erkeklerde, deri, sindirim sistemi, beyin ve damarlardaki ACE2 ekspresyon düzeyi immünite ile ilişkilidir (3). Hastalıkta ana mortalite sebebi solunum yetmezliğidir. COVID 19 sekonder hemofagostik lenfositik lenfositik adı verilen, multiorgan yetmezliği ile giden ciddi ve ölümcül hiperkomplementemiye yol açan bir hiperinflamatuvar sendroma neden olabilir (5). Enfeksiyonun tetiklediği inflamatuvar değişiklikler koagülopatiye ve dissemine intravasküler koagülasyona neden olabilmektedir (5).

Çin'den 1099 konfirme olgunun paylaşıldığı bir seride, Guan ve ark'ı. hastaların %0.2' sinde deri bulgusu gördüklerini bildirdiler (6).

Avrupa'da en çok etkilenen ülkelerden olan İtalya'dan Recalcati COVID 19 hastalığının deri tutulumunu ilk bildiren kişi oldu, onu birçok ülkeden gelen diğer yayınlar izledi. Recalcati 88 hastanın 18'inde (%20 .4) eritematöz döküntü, yaygın ürtikeryal ve suçiçeği benzeri veziküler döküntülerden birini gördüklerini, bu lezyonların 8'inin semptomların başlangıcında, 10'unun ise hastaneye yatıştan sonra başladığını bildirdi (7). İki yüz elli altı COVID olgusunu içeren 16 çalışmanın derlemesinde, olguların %54'ün erkek , %46'nın kadın olduğu bildirildi (8). Hedou ve ark.'nın prospektif olarak yaptıkları 103 hastalık bir çalışmada, hastaların 71'i kadın, 32'si erkekti, ortalama yaş 47 (20-88 yıl) idi. Recalcati'den farklı olarak sadece 5 (%4.9) hastada deri bulgusu bildirdiler. Bu 5 hastanın 2'si eritemli döküntü, 2'si ürtiker ve biri ise HSV tip 1 reaktivasyonuydu. Lezyonlar 24 saat-6 gün arasında kaybolmuştu (9). İspanya'dan 375 hastanın deri bulgusunun paylaşıldığı bir seride makülopapüler erüpsiyon (%47), pseudo-pernio (akral eritemli zeminde vezikül veya püstüller) (%19), ürtikeryal lezyonlar (%19), diğer veziküler erüpsiyonlar (%9) ve livedo veya nekroz (%6) bildirilmiştir (10). Fransa'dan 275 hastalık olgu serisinde kadın ve erkek sayıları eşit bulundu, hastaların %80'inde akral, %15'inde veziküler, %15'inde diğer, %9'unda ürtikeryal, %9'unda morbiliform, %3'ünde peteşiyal lezyonlar, %1'inde ise livedo retikularis bildirildi (1). Sachdeva ve ark'ı. 18 yayını derledikleri metaanalizde, generalize maküler veya makülopapüler (morbiliform) ekzantemin COVID-19'da en sık görülen deri lezyonu olduğunu (26/72, %36.1), bunu papüloveziküler(veziküler) döküntünün (25/72, %34.7) , ürtikerin (7/72, %9.7), ağrılı akral kırmızı papüllerin (11/72, %15.3), livedo retikularisin (2/72,%2.8), peteşinin (1/72, %1.4) izlediğini bildirdiler. Lezyonların çoğunun gövdede (%69.4), 2.sıklıkla da el ayaklarda görüldüğünü (%19.4) açıkladılar (11).

Jia ve ark'ı. 9 ülkeden 997 hastanın yer aldığı 46 yayını gözden geçirdiler, en sık deri bulgusu olarak pernio benzeri lezyonları (400, %40.1) saptadılar. Makülopapüler lezyonlar (230, %23.1), veziküler lezyonlar (101, %10.1), ürtikeryel lezyonlar (87, %21.8), livedoid/

nekrotik lezyonlar (23, %2.3), ve diğer lezyonlar (197, %19.8) bunu izledi (12).

Eritematöz Döküntüler

Sadece deri döküntüsü ve 39°C ateş ile acile başvuran 39 yaşında erkek hastada, PCR ile SARS-CoV-2 pozitif saptandı; çekilen toraks BT'de bilateral periferik opasiteler görüldü. Sonuç olarak bu hastada klinik pnömoni bulgusu olmayan, yüzün ve muköz membranların korunduğu boyun, göğüs, karın, kollar ve avuç içlerinde anüler, eritemli ödemli fiks kaşıntısız eritemli plakların olduğu ateşli döküntü hastanın tek COVID semptomu olarak bildirildi. Deri lezyonlarının histopatolojisi de eozinofillerin görülmediği, yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon, papiller dermal ödem, gizli epidermal spongiosis, hafif lenfosit eksositozu, bazal tabakada nadir diskeratotik keratinositler ile likenoid vakuoler interfaz dermatiti şeklinde görülen non-spesifik viral ekzantem bulguları ile uyumluydu (13). Moreno ve ark'ı. 32 yaşında ateş, kas ağrısı ve halsizlik ile başvuran kadın hastada, takip eden günlerde öksürük ve diyare geliştiğini, SARS-CoV-2-PCR pozitif saptandığını, herhangi bir ilaç kullanımı olmadan semptomların başlangıcından 6 gün sonra ani başlangıçlı, generalize, kaşıntılı morbiliform sefalo- kaudal ilerleyen deri döküntüsü ortaya çıktığını bildirdiler. Lezyonlar eritemli zeminde peteşiyel ve makülopapüler özellik gösteriyordu. Palmoplantar bölge ve mukoza hariç saçlı deri ve kıvrımlar dahil yüz, boyun, göğüs, karın, kalça ve ekstremiteler tutulmuştu. İlerleyen günlerde eritem yoğunluğu azalırken lezyonlar daha kaşıntılı hale geldi. Döküntü başladıktan 4 gün sonra deskuamasyon görüldü ve lezyonlar herhangi bir değişiklik bırakmadan kayboldu (14.). Ehsani ve ark'ı. 27 yaşında erkek hastada hafif ateş, halsizlik, gastroenterit semptomlarının başlamasından 3 gün sonra sol ön kolda eritemli, anüler, skuamli plak lezyonların görüldüğünü, birkaç gün sonra da gövde ve üst ekstremitelerde, generalize papül ve plak tipi lezyonların meydana geldiğini ve 5 gün daha yayılmaya devam ederek kaşıntılı hale geldiğini bildirdiler (15).

Makülopapüler Döküntü (MPD)

Bazıları perifoliküler olup değişen oranlarda deskuamasyon içerirler. Bazıları pitriasis rozeaya benzemektedir. Noktasal veya daha geniş şekillerde purpura olabilir. Özellikle ekstremitelerde el dorsallerinde, psödoveziküler görünümde olabilir veya eritema elevatum diutinum veya eritema multiforme benzerlik gösterebilir. Ortalama kalış süresi 8 gün olup %57'sine kaşıntı eşlik etmektedir (10). Fernandez-Nieto ve ark'ı. 132 hastalık olgu serilerinin 37'sinde (%72) birleşmeye eğilimli eritemli makül veya vezikülü çevreleyen eritema multiforme benzeri döküntü bildirdiler. Klasik eritema multiforme göre lezyonlar daha küçük boyuttaydı (<1cm). Genellikle klasik targetoid lezyonlar yoktu ve lezyonlar daha yaygın olma eğilimindeydi. Sadece %5.4 hastada lezyonlar el bileği, diz, kulak gibi vücudun diğer bölgelerinde yerleşmişti (16). Gianotti ve ark'ı histopatolojilerinde, erken mikrotrombüslerin görüldüğü hafif lenfosit ekstrasvazasyonu ile birlikte yüzeysel perivasküler dermatitin görüldüğü MPD'si olan 3 hasta paylaştılar. Bu hastalardan birinde immüno komplekslerle ilişkili trombofilik arterite benzer lenfositik vaskülit ve geçici akantolitik dermatozu hatırlatan balonlaşan multinükleer hücreleri varlığı ile birlikte süperfisyal perivasküler veziküler dermatit dikkat çekiciydi. Gianotti ve ark'ı MPD'si olan 3 hastanın histopatolojisini paylaştılar. Birinci olguda erken mikrotrombüslerin görüldüğü hafif lenfosit ekstrasvazasyonu ile birlikte yüzeysel perivasküler dermatit, ikinci olguda immüno komplekslerle ilişkili trombofilik arterite benzer lenfositik vaskülit, üçüncü olguda geçici akantolitik dermatozu hatırlatan balonlaşan multinükleer hücreleri varlığı ile birlikte süperfisyal perivasküler veziküler dermatit dikkat çekiciydi(17). Recalcati ve ark'ı, 2 çocukta semptomlardan birkaç gün sonra dirsek ve ellerde eritemopapüller targetoid lezyonlar geliştiğini, lezyonların histopatolojisinde ise hafif yüzeysel perivasküler dermatit görüldüğünü bildirdiler (18). Eritema multiforme benzeri lezyonlar daha çok çocuklarda yaygın ve daha hafif hastalık ile ilişkili bulundu (19). Gianotti ve ark'ı, hastanın döküntülerinden farklı

evrelerde punch biyopsiler aldılar. Gövde ve ekstremitenin eritemli ekzanteminin erken döneminde, üst dermiste diffüz telenjektatik damarlar; purpurik makülopapülovesiküler döküntü geliştiğinde, geniş Langerhans hücreleri kümeleri arasında ekzositoz, perivasküler spongiotik dermatit ve ekstrasvaze eritrositlerle şişmiş kan damarları çevresinde eozinofillerden zengin yoğun perivasküler lenfositik infiltrasyon görüldüğünü bildirdiler. Eroziv krutlu eritematöz papüller lezyonların Grover hastalığına benzediğini, diffüz maküler hemorajik lezyonlarda ise küçük dermal damarlarda mikrotrombüslerin bulunduğunu bildirdiler (20).

Ürtikeryel Döküntü

Akut ürtiker hastalığının ilk semptomu olabilir. Otuz dokuz yaşındaki hemşirede ön kollardan başlayan kaşıntılı ürtikeryel döküntünün 2 gün sonra generalize olarak hastalığın ateş, öksürük, dispne, kas ağrısı ve baş ağrısı gibi diğer semptomlarının başladığı bildirildi. Hastanın 8 yaşındaki oğlunda da benzer şekilde ürtiker görüldüğü rapor edildi (21). Ürtikeryel döküntü çoğunlukla gövde yerleşimli olup dağınık yerleşim göstermekteydi. Az sayıda palmar yerleşim de görüldü. Ortalama süresi 6.8 gündü ve %92 oranında kaşıntı eşlik ediyordu (10). Castelnovo ve ark'ı. uyluk ve perimalleolar bölgeyi tutan birkaç gün içinde kendiliğinden gerileyen ürtikeryel lezyonlar bildirdi (22). Bouaziz ve ark'ı. bir soğuk ürtikeri olgusu bildirdi (23). Henry ve ark'ı 27 yaşında bilinen başka hastalığı olmayan kadın hastada, ateş ve solunum semptomu olmadan yüz ve akral bölgelerin tutulduğu yaygın kaşıntılı ürtikeryel erüpsiyon görüldüğünü, deri döküntüsünü takiben 48 saat sonra da ateş ve göğüs ağrısı oluştuğunu ve COVID 19 testinin pozitif sonuçlandığını bildirdiler (24). İki aylık, düşük ateş ve akut ürtikerle acile başvuran kız bebekte, döküntünün yüz ve ekstremiteden başlayıp, birkaç saatte gövde ve alt ekstremiteye yayıldığı, kaşıntılı olduğu, avuç içi ve ayak tabanının tutulmadığı ve 4 gün içinde geçtiği, anjioödem gelişmediği bildirildi (25). Doğum sonrası 7.günde ateş, öksürük, kas ağrısı başlayan 37 yaşındaki kadında semptomlardan 3 gün sonra yüz,

boyun ve gövdede kraniyokaudal eritemli makülopapüler erüpsiyon, alt ekstremitelerde ürtiker benzeri lezyonlar görüldü ve 8 gün içinde lezyonlar kendiliğinden iyileşti. Babada da deri tutulumu olmadan solunumsal semptomlar gelişirken, yeni doğanda herhangi bir semptom gelişmediği bildirildi (26).

Veziküler Döküntü

Suçiçeğinden farklı olarak küçük monomorfik veziküller lezyonlar olup gövde veya ekstremiteler tutulabilir; lezyonlar hemorajik içerikli, büyük ve yaygın olabilir. Sıklıkla diğer semptomlardan daha önce ve orta yaşlı kişilerde görüldüğü, ortalama 10 gün sürdüğü ve kaşıntının sık olduğu bildirildi (10). Marzano ve ark'ı, papüloveziküler ekzantemi olan 22 COVID hastasının, ortalama yaşının 60, %72.7'sinin erkek olduğunu, %77'sinin en kötü etkilenen Lombardy bölgesinden olduğunu, semptomların başlangıcından ortalama 3 gün sonra başladığını ve ortalama 8 gün sürdüğünü, %72'sinde dağınık, %27'sinde yaygın olduğunu, kaşıntının hafif olduğunu, gövdenin her zaman tutulduğunu, %18 hastada ekstremitelerde tutulumunun eşlik ettiğini, yüz ve mukozanın tutulmadığını, 7 hastanın histopatolojisinin viral enfeksiyonla uyumlu olduğunu bildirdiler (27).

Purpurik Deri Döküntüsü

Tayland'da Dang ateşi sık görülen bir rahatsızlık olduğu için başlangıçta yanlışlıkla Dang ateşi ile karıştırılan peteşiyal döküntüleri olan bir olgu bildirildi (28). 2017'de *coronavirus* NL63 ile ilişkilendirilen progressif purpurası olan 10 aylık bir infantil akut hemorajik ödem olgusu bildirilmişti (29). Castelnovo ve ark'ı. ciddi solunum yetmezliği olan bir ARDS hastasında bacaklarda bilateral başlangıçta purpurik kısa süre sonra eritematöz hal alan döküntü bildirdi. Kaşıntı azdı, birkaç gün içinde topikal steroidle geriledi (30). Diaz-Guimaraens ve ark'ı , 48 yaşında erkek hastada ateş, nefes darlığı ve göğüs ağrısından 3 gün sonra başlayan, kalça, popliteal alan, ön uyluk ve karnın alt kısmında birbirine içine giren eritemli makül, papül ve peteşilerden oluşan

simetrik perifleksural döküntü geliştiğini, kıvrımların korunduğunu, histopatolojik olarak bol eritrosit ekstrasvazasyonu, fokal dermal ödem ile birlikte yüzeysel perivasküler lenfosit infiltrasyonu gördüklerini, trombotik vaskülopati bulgusu görmediklerini, deri lezyonlarının 5 günde gerilediğini, bu döküntünün parvovirus B19 enfeksiyonunun perifleksural peteşiyal ekzantemine benzediğini bildirdiler (31). Magro ve ark'ı, purpurik deri lezyonlarında tutulan ve normal görünen derinin her ikisinde de C5b-9 ve C4d birikimi gösterilen *pauci*-inflamatuvar trombojenik vaskülopati bulgularının akciğer dokusundaki trombotik mikrovasküler hasara benzer şekilde olduğunu saptadılar (32).

Akroiskemik Lezyonlar

Bouaziz ve ark'ı. 7 hastada vasküler lezyon gördüklerini bildirdiler, bunlar; porselen beyazı görünümü ile lividi maküller, livedo, nekrotik purpura, non-nekrotik purpura, raynaud fenomeni ile birlikte pernio olgularıydı (23). Daha ciddi hastalıkta (%10 mortalite) ve daha çok yaşlılarda görüldü (10). Zhang ve ark'ı, Çin'de ciddi COVID pnömonisi olan 7 hastada parmak siyanozu, bül ve kuru gangrenin dahil olduğu akroiskemik lezyonlar bildirdiler. Hastaların çoğunda D-dimer, fibrinojen yıkım ürünleri artmıştı. Dört hastada protrombin zamanı uzamıştı, 4 hasta dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tanısı almıştı. Beş hasta kaybedildi. Akroiskemiden ölüme kadar geçen ortalama süre 12 gündü (33). Zhang ve ark'ı, Wuhan'da yoğun bakımda olan 3 hastada IgA antifosfolipid antikorlarının varlığını gösterdiler. Bu antikorların ciddi hastalık ve enfeksiyon durumlarında yükselebileceğini, nadiren trombotik olaylara neden olabileceğini, yaygın tromboza neden olabilen DİK, heparin ile indüklenebilen trombositopeni ve trombotik anjiyopati ile ayrımının zor olacağını bildirdiler (34).

Pernio benzeri döküntü

Fernandez-Nieto ve ark'ı. 132 hastalık olgu serilerinin 95'inde (%72) genellikle el ve ayak parmakları distalinde kırmızıdan viyoleseye değişen renkte makül, plak ve nodüllerle karakterize pernio benzeri lezyonlar

bildirdiler (16). Pernio benzeri döküntü, diğer deri bulgularından farklı olarak sıklıkla COVID-19 ileri döneminde ortaya çıkmaktadır. Genellikle el ve ayaklarda asimetrik tutulum şeklinde görülür, %32'sinde ağrı, %30'unda kaşıntı vardır. Daha az ciddi hastalıkta görülür ve ortalama süresi 12 gündür (10). De Masson ve ark'ı. akral lezyonların en sık COVID bulgusu olduğunu, bunların arasında en sık olarak dishidro benzeri vezikülerin görüldüğünü bildirdiler (%14). Akrodini ise %6 olarak bildirildi (1). Mazzotta ve ark'ı. 13 yaşındaki bir pediatrik COVID olgusunda ayak 1.parmak plantar yüzde ve bilateral 2.ayak parmak dorsalinde eritemli viyolese, 5-15mm çapında yuvarlak lezyonlar bildirdiler. İki gün sonra ateş, kas ve baş ağrısı, ayaklardaki lezyonlarda yanma ve kaşıntı başlayan çocukta, sol 2.ayak parmak dorsalinde 1 cm çapında bül gelişti. Lezyon başlangıcından 5 gün sonra ise purpurik bir görünüm ve koyu renkli krut gelişti. Birkaç gün sonra ağrı ve lezyonlar gerilemeye başladı. Bu pernio benzeri lezyonların, hastalığı daha hafif geçiren sağlıklı çocuk ve adolesanlarda, daha sıklıkla ayak olmak üzere el ve ayaklarda görülebildiği bildirildi (35). Colonna ve ark'ı. biri histopatolojik olarak fibrin trombusu içeren, vaskülitik bulgular gösteren pernio benzeri lezyon gösteren 4 pediatrik COVID olgusu bildirdiler. Vaskülitik histopatoloji içeren olgu 11 yaşındaydı, 20 gündür olan ayakta şişme ve yürümekte zorluk ile pediatrik dermatoloji kliniğine başvurmıştı. Sol ayağında 5-15mm çapında koyu eritemli plakları saptanan çocuğun, 10 gündür aralıklı ateşinin olduğu bildirildi. Hastanın lezyonunun histopatolojisinde küçük -orta boy damarlarında eritrosit ekstrasvazasyonu ve endotelial şişme ile vaskülit bulguları vardı. Yüzeyel kapiller damarlarda fibrin trombüsleri saptandı (36). Hastalarda topuklarda da ağrılı eritemli papül ve plaklar benzer şekilde görülebilmektedir (37,38).

Diğer Döküntüler

Altmış yedi yaşında burun akıntısı, öksürük, hafif ateşle hastaneye yatan erkek hastada sağ uylukta geçici vasküler unilateral erüpsiyon bildirildi (39). Ailesinde ateş ve öksürük olan, sezeryanla doğan, 15

günlük bir yeni doğanda öksürüksüz ateş, letarji, solunum sıkıntısı ve beneklenme şeklinde döküntü rapor edildi (40). Sachdeva M ve ark'ı 71 yaşında kadın hastanın ateş, öksürük, nefes darlığı ile hastaneye yatırıldığını, lopinavir /ritonavir, hidroklorokin, sefalosporin dahil çeşitli ilaçlar verildiğini, kademeli olarak oksijen desteği ve ilaçların kesildiğini, takip eden günlerde gövdede Grover hastalığına benzeyen makülopapüler kaşıntılı döküntü geliştiğini bildirdiler (11). Mahe ve ark'ı. 64 yaşında tip 2 diyabeti olan kadın hastada, ateş ve halsizlik ve parasetamol alımından 4 gün sonra antekubital kıvrımı tutan eritemli döküntünün gövde ve aksiller kıvrıma yayıldığını, döküntünün daha çok simetrik ilaç ilişkili intertriginöz ve fleksural ekzantem (SDIFE)' e benzediğini, nadiren viral enfeksiyonlarda da görüldüğünü, parasetamol alımının devam etmesine rağmen kaybolduğunu bildirdiler (41). Altı aylık hafif solunum yolu semptomları olan COVID pozitif bir bebekte Kawasaki hastalığı bildirildi (42). Bu durumun COVID'in tetiklediği bir hiperinflamatuvar sendroma bağlı olabileceği konusunda tartışmalar devam etmektedir; bunun için daha çok veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

Deri bulguları hem hastaların erken tanı ve tedavisinin sağlanması, hem de diğer hastaların izolasyon sayesinde korunması açısından önem arz etmektedir. Bazen diğer semptomlar başlamadan deri bulguları başlayabilmektedir. Pernio benzeri bulgular daha hafif hastalıkta görülürken, akroiskemi, makülopapüler erüpsiyon daha şiddetli hastalarda gözlenmektedir.

Kaynaklar

- 1) de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA et al. Chilblains are a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: a retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol* 2020; May 4
- 2) Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F et al. COVID-19 Diagnosis and Management: A Comprehensive Review. *J Intern Med* 2020; Apr 29
- 3) Meng-Yuan Li, Lin Li, Yue Zhang, Xiao-Sheng Wang. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene *ACE2* in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; 9(1): 45.
- 4) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration. COVID 19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *UK.Lancet* 2020; Mar 28;395(10229):1033-1034
- 5) Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; Apr 27: blood.2020006000.
- 6) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; Apr 30: 382(18):1708-1720.
- 7) Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; Mar 26
- 8) Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a brief review. *Dermatol Ther.* 2020; May 7.
- 9) Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, et al. Comment on “Cutaneous manifestations in COVID 19: a first perspective “ by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; Apr 21
- 10) Galván CC, Català A, Carretero HG, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; Apr 29: 10.1111/bjd.19163

- 11) Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Lucia B, Tosi D, Veraldi S et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020; Apr 29
- 12) Jia JL , Kamceva M , Rao SA , Linos E. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Preliminary Review. *J Am Acad Dermatol.* 2020; May 15: S0190-9622(20)30924-5
- 13) Amatore F, Macagno N, Mailhe M, Demarez B, Gaudy-Marqueste C, Grob JJ et al. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; Apr 24.
- 14) Avellana Moreno R, Villa E, Avellana Moreno V, Estela Villa C, Aparicio M, Fontanella A. Cutaneous manifestation of COVID-19 in images: A case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; Apr 24.
- 15) Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; May 2.
- 16) Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corrado D, Arana-Raja A et al. Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol.* 2020; Apr 24.
- 17) Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, Cusini M, Ghislanzoni M, Boggio F et al. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. *Acta Derm Venereol.* 2020; Apr 23;100(8):adv00124
- 18) Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; Apr 15
- 19) Wollina U , Karadağ AS , Rowland-Payne C , Chiriac A , Lotti T. Cutaneous Signs in COVID-19 Patients: A Review. *Dermatol Ther* 2020; May 10.
- 20) Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and Histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. *J Dermatol Sci.* 2020; Apr 30: S0923-1811(20)30143-2.
- 21) Van Damme C, Berlingin E , Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; Apr 24

- 22) Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Maria Faggioli P, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; May 7.
- 23) Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; Apr 27.
- 24) Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 2020; Apr 15
- 25) Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020; Apr 27.
- 26) Paolino G , Canti V , Mercuri SR , Querini PR , Candiani M , Pasi F. Diffuse Cutaneous Manifestation in a New Mother With COVID-19 (SARS-Cov-2) *Int J Dermatol* 2020; May 2.
- 27) Jia JL , Kamceva M , Rao SA , Linos E. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Preliminary Review. *J Am Acad Dermatol*. 2020; May 15:S0190-9622(20)30924-5
- 28) Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol* 2020; March 17.
- 29) Chesser H, Chambliss JM, Zwemer E. Acute Hemorrhagic Edema of Infancy after Coronavirus Infection with Recurrent Rash. *Case Rep Pediatr*. 2017;2017:5637503.
- 30) Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Maria Faggioli P, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; May 7.
- 31) Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S, Fernandez-Nieto D. Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Dermatol*. 2020; Apr 30.
- 32) Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020; Apr 15.

- 33) Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Mar 28;41(0):E006
- 34) Zhang Y, Meng Xiao, Shulan Zhang, Peng Xia, Wei Cao, Wei Jiang et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; Apr 23;382(17):e38. 2020 Apr 8.
- 35) Mazzotta F, Troccoli T, Bonifazi E., Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Dermatologia Pediatrica*, 2020; Apr
- 36) Colonna C, Monzani NA, Rocchi A, Gianotti R, Boggio F, Gelmetti C. Chilblains-like lesions in children following suspected COVID-19 infection. *Pediatr Dermatol*. 2020; May 6.
- 37) Estébanez A, Pérez-Santiago L , Silva E , Guillen-Climent S , García-Vázquez A , Ramón AD. Cutaneous Manifestations in COVID-19: A New Contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; Apr 15
- 38) Tosti G, Barisani A, Queirolo P, Pennacchioli E, Villa L, Lodeserto AM et al. Skin Signs Resembling Vascular Acrosyndromes During the COVID-19 Outbreak in Italy. *Clin Exp Dermatol*. 2020; May 2
- 39) Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020; Apr 10:S0190-9622(20)30558-2.
- 40) Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Jun;52(6):427-429
- 41) Mahé A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with Coronavirus Disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; Apr 15.
- 42) Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr* . 2020; Apr 7; hpeds.2020-0123.

HASTALIK TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN KUTANÖZ REAKSİYONLARI

Giriş

Buraya COVID 19 hastalığı tedavisinde en sık kullanılan ve en sık kutanöz yan etkiye yol açan ilaçlar alınmıştır. Bu ilaçlar içerisinde en fazla kutanöz yan etkiye sebep olan ilaç hidroksiklorokindir.

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin, romatolog ve dermatologlar tarafından düzenli kullanılan rölatif olarak güvenli kabul edilen bir ilaçtır (1). Hidroksiklorokine bağlı deride hafif reaksiyonlardan şiddetli , yaşamı tehdit eden reaksiyonlara kadar birçok ilaç reaksiyonu görülebilir. Bu reaksiyonlar arasında pruritus, fotosensitivite, fotodermatit, hiperpigmentasyon, ürtiker, akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP), Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), generalize büllöz fiks ilaç erüpsiyonu, eozinofili ve sistemik semptomlarla ilişkili ilaç reaksiyonu (DRESS), generalize püstüler figüre eritem (GPFE), Sweet sendromu, eritroderma, bül, eritem anüler santrifüj, saç dökülmesi, saç beyazlaması, melanonişi ve stomatit sayılabilir (2,3,4). Hidroksiklorokin AGEP'e en sık yol açan 7 ilaçtan biridir (5). Psoriasis, porfiria gibi hastada mevcut olan durumları da tetikleyebilir (6). COVID-19' lu bir kadında hidroksiklorokine bağlı eritema multiformeye benzeyen AGEP bildirilmiştir (7). Viral erüpsiyonlarla ilaç erüpsiyonlarını ayırt etmek zor olabilir. Herrero-Moyano ve ark'ı. 1177 hospitalize edilen hastanın 8'inde makülopapüler ve püstüler döküntü geliştiğini, bu geç başlangıçlı erüpsiyonları virüsün kendisinden ziyade sitokin fırtınası nedeni hiperinflamasyona bağladıklarını, 3 hastada dermal kapillerde mikrotrombüsler görüldüğünü, 2 hastanın AGEP'teki gibi birkaç gün önceden yeni ilaç aldığını ama klinik görüntünün klasik AGEP'e benzemediğini, hidroksiklorokin gerçekte AGEP'e neden olma sıklığının bu kadar fazla olmadığını bildirdiler (8).

Parasetamol

Parasetamol kullanımı ile makülopapüler ekzantem, deskuamatif ekzantem, anafilaksi, ürtiker, anjiödem, fiks ilaç erüpsiyonu, büllöz ilaç erüpsiyonu, bül, AGEp, SJS, TEN ve DRESS sendromu görülebilir (9-11).

Azitromisin

Azitromisin ile makülopapüler erüpsiyon, anafilaksi, ürtiker, anjiödem, fiks ilaç erüpsiyonu, kaşıntı, bül, AGEp, SJS, TEN, DRESS sendromu, lökositoklastik vaskülit, Henoch-Schönlein Purpurası, lineer IgA büllöz dermatozu görülebilir (12,13).

Oseltamivir

Oseltamivir ile makülopapüler erüpsiyon, dermatit, anafilaksi, ürtiker, anjiödem, büllöz hastalıklar SJS gibi ciddi reaksiyonlar bildirilmiş olsa da deri reaksiyonlarının çok sık olmadığı gösterilmiştir (14,15).

321

Diğer İlaçlar

Tüm ilaçlarla makülopapüler erüpsiyon, anafilaksi, ürtiker ve hipersentivite reaksiyonları görülme olasılığı vardır. Ramirez ve ark. 57 yaşında kadın hastada ateş, öksürük nedeni ile amoksisilin, ibuprofen ve metamizol kullanmaya başladıktan 3 gün sonra purpurik vaskülitik şeklinde deri döküntüleri geliştiğini, hastanın COVID-19 testinin pozitif olduğunu bildirdiler (16).

Ribavirin ile akneiform erüpsiyon görülebilir (17).

Interferon ve ribavirin kombinasyonu ile diğer ilaçlarda görüldüğü gibi fiks ilaç reaksiyonu ve likenoid ilaç reaksiyonu görülebilir. Diğer ilaçlardan farklı olarak interforanlarla ilaç reaksiyonuna benzemeyen deri bulguları da görebiliriz. Psoriasis, ekzema, lupus, sarkoidoz ve alopesi areata gibi altta yatan bir preinflamatuvar durum varsa bunlar kolaylıkla ortaya çıkabilir (18).

Heparin ile enjeksiyon yeri reaksiyonları ve nekroz dahil immünite aracılı reaksiyonlar görülebilir. *Enoxaparin* ile ilişkili nekroz ile varfarin ilişkili nekrozun kliniği benzese de hasta karakteristikleri farklıdır. *Enoxaparin* ilişkili nekrozda düşük trombosit sayısı görülürken, varfarin ilişkili nekrozda trombosit sayısı normaldir ama antikoagülan faktör C ve S düşüktür (19).

Tocilizumab'da %15 kadar infüzyon reaksiyonları yanı sıra kaşıntı, döküntü, ürtiker de bildirilmektedir. Hipersensitivite, anafilaksi(%0.5) açısından dikkatli olunmalı, görülürse infüzyon durdurulmalıdır (20).

Sonuç

COVID-19 hastalığı tedavisinde pek çok ilaç denenmiştir. En çok kullanılan ajanlar hidroklorokin, antiviraller, özellikle makrolid grubu antibiyotikler, sitokin fırtınasına yönelik antiinterlökin ajanlar , interferonlar, antikoagulanlar ve antipiretik ajanlardır.İlaçların hemen hepsi kutanöz yan etkiye neden olabilir.Aynı zamanda ilaçlarla birçok deri hastalığını taklit eden çok çeşitli yan etkiler meydana gelebilir.Bu yan etkilerin bir kısmı benin olup bir kısmı da yaşamı tehdit edebilen ve mortaliteye neden olabilen ciddi reaksiyonlardır. Bu hastalık tedavisinde başlangıçta çok sık kullanılan hidroklorokin en sık ve çok farklı deri reaksiyonlarına yol açan ajan olmuştur. İlaç reaksiyonları özellikle makülopapüler döküntüler yüksek oranda viral hastalıklarda görülen döküntülere benzer..Bu nedenle döküntünün başlangıç zamanı, tedaviye yanıt , döküntü tipi ve bazen laboratuvar ve histolojik parametrelerle tanıya varılsa da her zaman ikisi arasında ayırım yapılamayabilir.Öte yandan bazen viral ajanlarla ilaç etkileşimleri de döküntünün ortaya çıkmasında rol oynayabilir.

Kaynaklar

- 1) Randhawa A, Wylie G. A Case of an Acute Cutaneous Drug Reaction With Hydroxychloroquine. *Scott Med J*. 2018; Aug;63(3):91-94.
- 2) Girijala RL, Siddiqi I, Kwak Y, Wright D, Dhruvi B. Et al. Pustular DRESS Syndrome Secondary to Hydroxychloroquine With EBV Reactivation. *J Drugs Dermatol*. 2019; Feb 1;18(2):207-209.
- 3) Mittal L, Zhang L, Feng R, Werth VP. Antimalarial drug toxicities in patients with cutaneous lupus and dermatomyositis: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018; Jan;78(1):100-106.e1.
- 4) Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar TJ. Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: a systematic review. *Am Acad Dermatol*. 2020 Apr; 11:S0190-9622(20)30564-8.
- 5) Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – results of a multinational case–control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007; 157: 989–996.
- 6) Kim GK and Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated? Understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3: 32–38.
- 7) Robustelli Test E, Vezzoli P, Carugno A, Raponi F, Gianatti A, Rongioletti F et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis With Erythema Multiforme-Like Lesions in a COVID-19 Woman. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; May 9.
- 8) Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, Alcántara-González J, Ruano-Del Salado M, Sánchez-Largo Uceda ME et al. A clinicopathological study of 8 patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; May 19.
- 9) Carr DF, Chung W-H, Jenkiins RE, Chaponda M, Nwike G, Elena M. Cornejo Castro. 7th drug hypersensitivity meeting: part one. *Clin Transl Allergy* 2016; 6(Suppl 3):31
- 10) de Coninck AL, van Strubbarq AS, Pipeleers-Marichal MA, Huyghens LR, Suys ET, Roseeuw DI. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Paracetamol. *Dermatology* 1996;193:338–341

- 11) Nino M, Francia MG, Costa C, Scalvenzi M. Bullous Fixed Drug Eruption Induced by Paracetamol: Report of a Pediatric Case. *Case Rep Dermatol* 2009;1:56–59
- 12) Bauer KA, Brimhall AK, Chang TT. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with azithromycin in acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol*. 2011; 28(6):741-3
- 13) Shaer KM , Chahine EB , Gupta SV , Cho JC. Macrolide Allergic Reactions. *Pharmacy (Basel)* 2019 Sep 18;7(3):135.
- 14) Zuo W, Wen L, Li J, Mei D, Fu Q, Zhang B. Oseltamivir induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis—case report . *Medicine (Baltimore)* 2019 May; 98(19): e15553.
- 15) Nordstrom BL, Oh K , Sacks ST, L'Italien GJ. Skin reactions in patients with influenza treated with oseltamivir: a retrospective cohort study. *Antiviral Therapy* 2004; 9(2):187-95
- 16) Ramirez V, Efe D, Fischer M. Drug-induced vasculitis in a patient with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* . 2020 May 7
- 17) Gupta M , Aggarwal M , Bhari N. Acneiform eruptions: An unusual dermatological side effect of ribavirin. *Dermatologic Therapy* 2018 ;31(5):e12679.
- 18) Mistry N, Shapero J, Crawford RI. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can J Gastroenterol*. 2009 Oct; 23(10): 677–683.
- 19) Sherif K, W Tello W, Nugent K. *Enoxaparin*-Associated Skin Necrosis. in an Older Patient: Rare Side Effect. *Clinical Geriatrics*. 2012 August:44-45
- 20) Bannwarth B, Richez C. Clinical safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2011 Jan; 10(1), 123–131.

COVID-19'UN NÖROLOJİK PREZENTASYONLARI

Uzm. Dr. Kadriye ALPAY, Dr. Öğr. Üyesi Ferda USLU,
Prof. Dr. Gülsen BABACAN-YILDIZ

*Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

Korona virüs 2019 (COVID-19)'un esas olarak insan solunum sistemini etkileyen virüslerden biri olduğu düşünülmekteydi. Ancak daha önce hakkında kısıtlı verilerin olduğu ve çok kısa sürede pandemi oluşturup şimdiden dünya tarihinde kalıcı bir iz bırakan COVID-19 ile ilgili her gün bilgilerimiz yenilenmekte ve virüsün neredeyse tüm vücut sistemlerine ait bulguların değişik kombinasyonları ile çok farklı semptomlar ortaya çıkarabildiği görülmektedir (1). Bunlardan biri de sinir sistemi tutulumudur ve pandemi süreci ilerledikçe COVID-19'un nörolojik belirti ve bulguları ve nöroloji hastalarımıza etkileri hakkında bilgimiz artmaktadır. Virüsü taşıyanların çoğu asemptomatik olmakla beraber semptomatik olan hastalarda hastalığın erken dönemlerinde sık görülen semptomlar ateş, kuru öksürük, miyalji, halsizlik, nefes darlığı ve anoreksidir ve takip eden dönemde bazı hastalarda merkezi ve periferik sinir sistemine ait belirtiler de bildirilmeye başlanmıştır (2).

Kitabın bu bölümünde COVID-19'un klinik seyri sırasında gözlenen nörolojik tutulumlardan bahsedilecek ve COVID-19'a ait literatürün nörolojik bakış açısı ve mevcut bilgiler ışığında değerlendirilmeye çalışılacaktır. Ancak sürecin tıp tarihinde yakın zamanda görülmedik bir süreç olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu verilerin yeni araştırmalarla hızla değişebileceği göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

COVID-19'un nörolojik tutulumunun olası patofizyolojisi:

COVID-19'un reseptör işlevi yapan anjiyotensin converting enzim 2 (ACE-2)'e bağlanarak hücre içine invaze olduğu bilinmektedir. ACE-2 reseptörü akciğer, kalp, barsaklar, beyin ve testislerde olmak üzere birçok dokuda ekspresedir ve bu dokuları COVID-19' e karşı hassas kılmaktadır. Beyinde ise ACE-2 reseptörleri glial hücreler ve nöronlar üzerinde tesbit edilmiştir. Daha önceki transgenik fare çalışmalarında COVID-19'un intranazal uygulanmasının ardından, olfaktör epiteli giriş yolu olarak kullanarak fare beyinlerini invaze ettiği ve talamus ve beyin sapında hasarla sonuçlanan nöronal ölüme yol açtığı gösterilmiştir (3).

Nörolojik tutulum mekanizması

Bir koronavirüs ile nöroinvazyonu açıklamak için düşünülen olası mekanizmalar hematojen yayılım ve/veya kranyal ve periferik sinirler yolu ile retrograd aksonal transporttur (4,5).

Hematojen yayılımda virüs kan beyin bariyerindeki (KBB) veya koroid pleksustaki epitelyal hücreleri invaze eder ve destrüksiyona uğratar veya lökositler tarafından fagosit edilen virüs merkezi sinir sistemine (MSS) ulaşır. Mevcut veriler beyindeki kan akımının sistemik dolaşıma kıyasla nispeten daha yavaş olması nedeniyle virüsün endotel hücresi üzerindeki ACE-2 reseptörleri ile daha uzun süre etkileşime yol açtığını ve böylece beyine invazyonunun kolaylaştığını düşündürmektedir (6).

İkinci bir varsayımda virüsün olfaktor sinir başta olmak üzere trigeminal sinir, glossofaringeal sinir ve vagus siniri gibi kraniyal sinirler veya periferik sinirlerde retrograd aksonal transport aracılığıyla MSS'e taşınabileceğidir (4,7). Bununla birlikte güncel kanıtlar ışığında, COVID-19'un nöropatogenezinde başka mekanizmaların da olması muhtemeldir. Ensefalit bulguları ile başvuran ve COVID-19 ile enfekte olduğu saptanan bir hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) COVID-19'un genom dizilimi ile saptanmasının ardından virüsün direkt beyin invazyonundan şüphe edilmeye başlanmıştır (8). Ayrıca COVID-19'un solunum yetmezliğine sonucunda neden olduğu hipoksi hipoksinin de

beyin hasarının başlıca varsayılan mekanizmaları arasında düşünülmesi gerekir (8).

COVID-19 viral enfeksiyonu seyrinde gözlenen ve iyi bilinen bir bağışıklık reaksiyonu olan sitokin fırtınasının, MSS dokularında enflamasyona ve hasara yol açtığı düşünülmektedir. Bu fikir ayrıca sitokin fırtınasının önemli bir komponenti olan interlökin-6'nın COVID-19 semptomlarının şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlemiyle de desteklenmektedir (9). ACE-2'nin sinir sistemi ve iskelet kaslarındaki ekspresyonu bugüne kadar bildirilen nörolojik tutulumların bazılarını açıklayabilir. ACE-2'ye KBB seviyesindeki viral bağlanmanın beyni çevreleyen koruyucu mekanizmayı hasara uğratabileceği ve viral ensefalite yol açabileceği varsayılmaktadır. ACE-2 reseptörlerini içeren spinal kord membranlarına virüsün bağlanması da COVID-19 enfeksiyonunu takiben miyelit benzeri klinik tablolara yol açabileceği düşünülmektedir. Serebral kan damarlarında ACE-2'ye bağlanan viral partiküllerin bu damarlarda intraluminal basıncı arttırarak intraserebral kanamayla da sonuçlanabileceği düşünülmektedir (10).

327

Benzer bir ilişkinin COVID-19 ile inme arasında da olduğu beklenebilir. COVID-19'un ACE-2 reseptörleri aracılığı ile miyokard hücrelerini, vasküler endotel hücreleri ve arteriyal düz kasları invaze ettiği bilinmektedir (11). Miyokardiyumun COVID-19 ile invazyonu, inflamasyona ve trombüs oluşumuna yol açarak iskemik inme riskini arttırdığı varsayılabilir. İlave olarak COVID-19 seyrinde gözlenen D-dimer düzeylerindeki artışın, protromboza eğilimi artırarak iskemik inme için bir risk faktörü de oluşturabilir (12). Bunun yanı sıra COVID-19 enfeksiyonunun hiperinflamatuvar bir duruma yol açtığı, interlökin-6 (İL-6) düzeylerinde artış ile sitokin fırtınası ile sonuçlanabildiği (13), bunun da hipervizkoziteye yol açarak inme

riskini artırabileceği düşünülmektedir. Diğer korona virüslerinde olduğu gibi (14), COVID-19'un da vasküler endotelial hasar sonucu spontan intraserebral hemorajilere, küçük penetran arterlerin mikrotrombozisine ve arterlerin disseksiyonu ile sonuçlanabileceği de varsayılabilir.

Dolayısıyla, şu ana kadar gözlenen ve gözlenmesi muhtemel nörolojik tutulumları açıklayabilen birçok mekanizma bulunmakla birlikte gelecekte yapılacak yeni çalışmalar bu mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ışık tutacaktır.

COVID-19 ve nörolojik bulgular:

COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastaların ilk retrospektif verileri Şubat 2020'de bildirilmeye başlandı. Wuhan'dan bildirilen 214 hastanın %36,4'ünde nörolojik semptom ve bulgu saptandı (15). Bu veriler incelendiğinde MSS, Periferik Sinir Sistemi (PSS) ve kas-iskelet sistemine ait miyalji, hiposmi, tat duyusunda azalma, baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç durumunda değişiklikler, ataksi, serebrovasküler hastalıklar, epilepsi, miyelit, nöropatik ağrı, Guillain-Barré Sendromu (GBS) gibi birçok nörolojik yakınma olduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1: COVID 19 enfeksiyonu ile görüldüğü bildirilen nörolojik semptomlar ve sıklıkları (15-23)

Nörolojik Semptom	Sıklık
Anosmi-hiposmi-tat azalması	%5,6-85,6
Miyalji	%21-50
Baş ağrısı	%8,72-13,6
İnme	%2,8-5
Nöbet	Olgu bildirimleri
Guillain Barre Sendromu	Olgu bildirimleri
Rabdomiyoliz	Olgu bildirimleri
Ensefalit	Olgu bildirimleri
Akut nekrotizan ensefalopati	Olgu bildirimleri
Myelit	Olgu bildirimleri

Nörolojik Semptom	Sıklık
Demyelinizan lezyonlar	Olgu bildirimleri
Bilinç durumunda değişiklikler	Sıklık bilinmiyor
Ataksi	Sıklık bilinmiyor

Hiposmi-tat duyusunda azalma:

Anosmi, hiposmi ve tat duyusunda azalma COVID-19 seyrinde sık gözlenen nörolojik belirtilerdendir. Virüs oftalmik sinirde retrograd seyrederek olfaktor bulbustaki olfaktor mukozayı oluşturan nöron ve epitelyal hücreleri invaze ettiği ve bunun sonucunda hiposmiye yol açtığı düşünülmektedir. Bu virüsün nöroinvasiv doğası göz önünde bulundurularak, uzun vadede Parkinson veya multipl skleroz (MS) gibi nörodejenerasyonla seyreden hastalıklar için artmış bir risk faktörü değeri taşıyabileceği varsayılabilir (24).

Muskuler sistem:

Toplam dokuz çalışmanın 2445 hastasının verileri analiz edildiğinde miyalji semptom olarak %18 oranında izlenmiştir (25). Bazı çalışmalarda miyalji hastalığın başlangıcında %36'ya varan oranlarda izlenen sık bir semptomdur. Özellikle karaciğer ve böbrek tutulumu olan hastalarda iskelet kaslarına ait yıkım belirtileri daha sık rapor edilmiştir. Miyaljide diğer nörolojik belirtilerde görüldüğü gibi en çok COVID-19' un şiddetli formlarında gözlenmiştir (26). CK ve LDH gibi kas enzimlerinin semptomatik hastalarda sıklıkla yüksek saptandığı gözlemlenmiştir. Bu yüksekliğin kas membran yıkımına işaret ettiği düşünülebilir. Miyalji varlığı ile hastalığın şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermediği saptanmış dolayısı ile miyaljinin prognostik bir faktör olarak ele alınmaması gerektiği vurgulanmıştır.

Miyalji dışında ciddi kas harabiyetini gösteren COVID-19 ile ilişkili olduğunu düşündüren bir rabdomiyoliz olgusu bildirilmiştir (27).

Baş ağrısı:

Baş ağrısı COVID-19'un önemli semptomlarından biridir ve ilk ve tek başına bir belirti olabilir. COVID-19 hastalarında baş ağrısı insidansı değişik çalışmalarda %13'e varan oranlarda bildirilmiştir (28). Baş ağrısı sık bir yakınma olmasına rağmen COVID-19'un bulaştırıcılığının yüksek ve hızlı olması nedeniyle birçoğu yeterince incelenememektedir. Şu ana kadar olgu sunumları şeklinde bildirilen birkaç incelenmiş hasta bulunmaktadır. Nisan 2020'de sunulan bir COVID-19 hastasında ilk semptom baş ağrısı ve miyalji şeklindeyken ardından uyanıklık kusuru gelişmiş ve görüntülemelerinde bilateral talamus ve mezial temporal lobların tutulumu ise seyreden akut hemorajik nekrotizan ensefalit bulguları tanımlandı. Ancak bu hastanın BOS'u COVID-19 açısından incelenememiştir (29). Yine Nisan 2020'de klinik olarak baş ağrısı ve meningoensefalit belirtileri ve bilgisayarlı toraks tomografi (TBT) incelemesinde viral pnomoni bulguları olan bir hastanın nazofaringeal sürüntüsünde COVID 19 PCR (-) ve BOS analizinde COVID 19 (+) saptandığı bildirildi (18).

330

İnme:

COVID-19 enfeksiyonun seyri sırasında inme de bildirilmiştir. Genel olarak viral enfeksiyonların immün sistem aktivasyonu sonucunda, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımına yol açarak mikrovasküler yatakta endotelial hücreleri hasara uğrattığı ve aterotrombotik ve kardiyembolik inme için bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. Bu bağlamda COVID-19 pandemisi sırasında enfeksiyona komorbid seyreden inme vakalarının rapor edilmesi tesadüf değildir.

Yakın zamanda yayınlanan 221 COVID-19 hastasının dahil edildiği Wuhan merkezli bir retrospektif çalışmada, hastaların 11'inde iskemik inme, 1'inde hemorajik inme, 1'inde serebral venöz tromboz saptandığı bildirildi (30). Bu hastaların diğer hastalara göre daha yaşlı olduğu ve

vasküler risk faktörleri taşıdığı, ayrıca CRP ve D -dimer düzeylerinin yüksek saptandığı rapor edilmiştir.

COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %7,5'unda bilinç değişiklikleri bildirilmiştir (10). Fransa'dan rapor edilen ve birbirini takip eden iki çalışmada ARDS kliniği ile seyreden toplam 58 COVID-19 hastasının üçte ikisinden fazlasında ajitasyon ve konfüzyon dahil olmak üzere bilinç değişiklikleri bildirilmiştir (31). Bu değişikliklere özellikle COVID-19 kliniği ağır seyreden hastalarda daha sık rastlanılmaktadır. Wuhan'dan bildirilen bir çalışmada bir hastada COVID-19'a eşlik eden ataksi kliniği de gözlenmiş, fakat ayrıntılı araştırılamamıştır (15).

Epileptik nöbetler:

COVID-19 ile epileptik nöbet birlikteliğini çok yönlü ele almak gerekir. Daha önceden yayınlanan COVID-19 hastaları arasında epileptik nöbet görülme oranları % 0,5 olarak bildirilmiş olup, diğer nörolojik bulgulara göre oldukça düşük gözlenmektedir (15). Özellikle kliniği ağır olan hastalarda son dönemde nöbetler bildirilmekle beraber bunun virüsün nörotoksik etkisinden çok COVID-19 ile ilişkili hipoksi, ensefalopati veya ensefalit sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu durumda bildirilen sayıların özellikle yaşlı, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), geçirilmiş inme gibi risk faktörleri olan hastalarda artabileceği ve daha yakın ve dikkatli takip gerektirebileceği akılda tutulmalıdır.

Dekonjestan, psödoefedrin, antihistaminik ilaçlar, difenhidramin gibi üst solunum yolu enfeksiyonları olan bireyleri tedavi etmek için kullanılan bazı ilaçların nöbet eşliğini düşürdüğü bilinmektedir. Bu da epilepsili kişilerde nöbetleri daha da şiddetlendirebilir (32). Ayrıca özellikle eski kuşak karaciğer enzim sistemleri üzerinden metabolize olan antiepileptik ilaçlar (AEİ) aynı enzim sistemini kullanan ilaçlarla etkileşmektedir. COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral ve diğer ilaçların bir kısmında özellikle eski kuşak AEİ ile etkileşimi olabilir (33). COVID-19 tedavisinde klorokin/hidroksiklorokin tek başına veya azitromisin ile kullanılmaktadır (34). Nadir görülen nöbet vakalarında

bu ajanlar kullanılmış olmasına rağmen (12), epilepsili kişilerde bu ilaçlar için kontraendikasyon bilinmemektedir. Bu ilaçların yararlı olduğu düşünülüyorsa, her durumda kar-zarar oranı değerlendirilmelidir.

Daha önce Afrika'daki Ebola ve HIV gibi viral enfeksiyon salgınları sonucu bu süreçte iyi tedavi alamayan hastaların perinatal sorunlu çocuklarında epilepsi hastalığı sıklığı artmıştı. Maalesef bu pandemi sonrası da epilepsiye dolaylı yolla katkı beklenebilir.

Medulla spinalis tutulumu:

Nazofaringeal sürüntüde COVID-19 (+) saptanan ve buna bağlı post-enfeksiyöz miyelit geliştiği düşünülen bir vakada hastanın yüksek ateş, halsizlik ve viral pnömoni bulguları olduğu ve bundan kısa süre sonra da quadriparezi, T10 düzeyinde seviye veren duyu kusuru ve inkontinans saptandığı bildirilmiştir. Lomber ponksiyon ve spinal görüntüleme yapılamayan hastanın antimikrobiyal ve intravenöz immunglobulin tedavisinden faydalandığı rapor edilmiştir (22).

Periferik sinir sistemi tutulumu:

COVID-19 ile ilişkili olabileceği düşünülen ilk GBS olgusu Nisan 2020'de Zhao ve ark. tarafından yayınlandı. Yazıda daha öncesinde sağlıklı olan, yakın zamanda diyare ve ÜSYE öyküsü olmayan 61 yaşında kadın hastanın başvurusunda kol ve bacaklarda güçsüzlük ve uyuşma, hemogram incelemesinde lenfopeni ve trombositopeni, LP incelemesinde albumino-sitolojik dissosiasyon ve elektromiyografi (EMG) incelemesinin demiyelinizan polinöropati ile uyumlu olduğu rapor edilmiş ve bunu üzerine hastaya GBS tanısı ile intravenöz immunglobulin tedavisi başlandığı bildirilmiştir. Yakınmalarının 8. gününde ateş ve öksürük gelişmesi üzerine yapılan toraks BT'de buzlu cam opasiteleri, orofaringeal sürüntüde de PCR örnekleme ile COVID-19 (+) saptanması üzerine hastaya COVID-19 tanısı konulduğu rapor edilmiştir (35). Kuzey İtalya'dan bildirilen 5 hastada atipik özellikler dikkati çekmiştir. Tetraparezisi ve fasial paralizi bulguları

olan hastalarda otonom bulgular izlenmemiş. EMG'de demyelinizan nöropati bulguları varken BOS proteinleri normal saptanmış. GBS semptomları, COVID-19 semptomlarının başlamasından 5 ila 10 gün sonra başladığı bildirilmiştir (36). Bu nedenle GBS'nun klasik olarak postenfeksiyöz natürde olmadığı, paraenfeksiyöz bir seyir izlediği düşünülmüştür.

COVID -19 pandemisinde nörolojik hastalıkların yönetimi:

COVID-19 pandemisi dünya çapında herkesi etkileyebilir ancak yüksek riskli bireyler başlıca astım, KOAH, bronşiektazi gibi solunum sistemi hastalıkları, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), şiddetli koroner arter hastalığı, hareketliliği kısıtlayan hastalıkları ve altta yatan rahatsızlıklardan kaynaklanan immün supresyonu olan kişilerdir (37). Kronik hastalıkları olan hastaların daha çok ve şiddetli etkilenebileceği aşikardır. Bu nedenle bölümün bu kısmında COVID-19 pandemisinin nörolojik hastalıklara etkileri üzerinde duracağız.

COVID-19 pandemisi nörolojik hastalıkları bulunan hastalar için ek endişelere neden olabilir. Pandeminin yıkıcı etki gösterdiği Çin, İtalya, Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde biriken tecrübeye göre bugünkü sınırlı veriler ışığında, henüz nörolojik hastalıkların virüs tarafından enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğu veya hastalığın şiddetli seyrettiğine dair yeterli veri yoktur. Yine de nörolojik hastalığı ile eşzamanlı DM, HT ve obezite olan ve/veya steroid veya immünosüpresan tedavi alan hastalar COVID-19 için yüksek hastalık riski taşıyabilirler. Aslında Mart 2020'de sonuçları açıklanan İngiltere kaynaklı bir çalışmada, 2017-2019 yılları arasında tedavi edilen 4759 viral pnömonili ve 2249 şiddetli COVID-19 hastası karşılaştırılmıştır. COVID-19 kohortunda immün sistemi baskılanmış hastaların oranı viral pnömoni kohortundakinden 3,7 kat daha düşük olduğu bildirilmiştir (%2,3'e vs %8,5, $p < 0.00001$) (38) . Yine de bu grup hastanın daha yakından izlemi şarttır.

Ayrıca COVID-19 pandemisi hem nöroloji hastalarını hem de ailelerini, bakıcılarını ve takip eden nöroloji hekimlerini de direkt olarak etkilemiştir ve pandeminin indirek sonuçlarıyla karşı karşıya kalmışlardır. Acil ve poliklinik hizmetlerinde aksamalar bu grup hastaları etkilemektedir. Maruz kalma riskini azaltmak için hastaların mümkün olduğunca evde kalmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler. Yine genel olarak tüm nöroloji hastaları için genel kabul anı tedavi değişiklikleri ve tedavi azaltma/kesmelerin ertelenmelidir. Düzenli olarak ilaç almanın önemi vurgulanmalıdır, hiçbir şekilde ilaç aksatması yapılmamalıdır. Düzenli uyku ihtiyacı, mevcut rutinlerde tutarlılık, sağlıklı beslenme ve egzersiz ile günlük yaşam kalitesi artırılmalıdır.

Epilepsi hastaları için olası nöbetler ve nöbet olursa acil servise (AS) başvurmadan nöbet müdahaleleri, ne zaman mutlaka hastaneye başvurmaları gerektiği ayrıntılı şekilde anlatılmalıdır. Epilepsisi olan kişiler ve aileleri-bakıcıları, jeneralize tonik-klonik nöbetlerin çoğunun 2-3 dakikadan kısa sürdüğü ve acil tıbbi hizmetler veya hastane bakımı gerektirmediği konusunda bilgili olmalıdır. Hastalar ancak jeneralize tonik-klonik nöbetler 5 dakikadan fazla sürerse, kurtarma ilacı bulunmayan hastalarda kümeler meydana gelirse veya potansiyel olarak tehlikeli yaralanma mevcutsa hastaneye başvurulmalıdır (39).

Nöromusküler hastalık ile göğüs veya diyaframın kas güçsüzlüğü varlığı, solunum hacminin düşüklüğü (FVC <%60), şiddetli kifoskolyoz olması, oroaringeal kas güçsüzlüğü olması, trakeostomi olması, kardiyak tutulumun olması, MG gibi nöromusküler kavşak hastalığının olması COVID-19 seyrinde sorun yaratabilir. COVID-19 tedavisinin de nöromusküler hastalık üzerinde etkileri olabilir. Henüz COVID-19 için spesifik tedavi yoktur. Bugünkü protokollerde kullanılan klorokin/hidroksiklorokin ve azitromisin MG'de ventilasyon desteğinin mevcut olduğu durumlar dışında önerilmemektedir. Klorokin/hidroksiklorokin ile kardiyotoksisite ve QT uzaması, kardiyomiyopatiyi potansiyel olarak kötüleştirebilir bu nedenle kardiyomiyopatisi olan hastalarda kaçınılmalıdır (40).

Diğer nörolojik hastalıklar gibi **multipl skleroz**'un (MS) direk olarak COVID-19'a yatkınlık yarattığını gösteren veri henüz yoktur. Ancak son zamanlarda hızla gelişen yeni immun-hastalık modifiye edici tedaviler (DMT) kullanan MS hastalarının şiddetli COVID-19 riskini artırabileceği varsayılmaktadır. MS hastalarının takibi için çeşitli klavuzlar önerilmiştir (41). Buna göre MS tedavisi ilk kez başlanacaksa 1. basamak ilaçlardan olan interferon beta la, interferon beta 1b, glatiramer asetat, teriflunomid veya dimetil fumaratın başlanması uygun olacaktır. Eğer bu ilaçlardan birini kullanıyorsa herhangi bir değişiklik yapmadan devam ettirilmesi güvenlidir. Teorik olarak koronavirüs enfeksiyonu riski fingolimod ve ocrelizumab ile orta derecede artabilir. Ancak fingolimod almakta olanlar kesilmesi durumunda ciddi ribaund atak riski muhtemelen COVID-19 enfeksiyon riskinden daha yüksektir. Zaten okrelizumab kullananlar için ise koronavirüs enfeksiyonu riski netleşene veya geçene kadar infüzyonların ertelenmesini önerilmektedir (42). Alemtuzumab ve kladribin tedavisinden sonraki 3-6 ay boyunca viral enfeksiyon riski yüksektir. Bu nedenle bu ilaçlar koronavirüs salgını sırasında başlatılmamalıdır, zaten kullanan hastalarda koronavirüs enfeksiyonu riski geçinceye kadar ertelenmelidir. Aktif COVID-19 enfeksiyonu olan MS hastaları için, hafif COVID-19 semptomları olan kişilerin DMT'lerini durdurmaları gerekli değildir. Ancak şiddetli COVID-19 enfeksiyonu saptanan MS hastalarında klavuzla göre hastalık modifiye edici tüm ilaçların duraklatılması daha doğru görünmektedir. Tedaviye tekrar başlama sıkıntılı bir süreçtir, en az bir hafta arayla üç kez tekrarlanan virüs PCR negatifliği saptandıktan sonra tekrar tedaviyi önerme düşünülebilir.

MS akut ataklarında genelde yüksek doz intravenöz prednizolon kullanılmaktadır ancak bu süreçte bu tedavinin iyi seçilmiş hastalarda uygulanması gerekmektedir. Yalancı atakların iyi ayırt edilmesi ve COVID-19 olmadığına karar verilmesi gereklidir. Ayrıca ataklarda intravenöz yüksek doz steroid kullanımı atak süresinin kısaltsa bile uzun süreli takiplerde hastalık seyrine ve kalıcı sekele etki etmediği

bilinmektedir. Bu nedenle hafif ataklarda bu riski almak yerine ağır ataklarda tercih edilmesi daha doğru görünmektedir (35).

COVID-19'un bilinen DM, HT, ileri yaş, sigara içme ve erkek cinsiyet gibi risk faktörleri aynı zamanda inme için de risk faktörleridir. Benzer risk faktörlerinin taşıyan bu iki durum için cevaplanması gereken ve henüz yanıtı bulunmayan sorulardan biri de inme risk faktörlerinden bağımsız olarak COVID-19 enfeksiyonunun inme için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığıdır (43). Bu nedenle akut inme hastalarında COVID-19 pandemi günlerinde sürecin protrombotik bir zeminde veya enflamatuvar sürece sekonder olup olmadığını araştırmak için inmede standart tanısal değerlendirilmelerin yanı sıra D-dimer ve fibrinojen gibi koagülasyon parametrelerinin ve İL-6 gibi inflamatuvar parametrelerinin araştırılması da önerilmektedir (44).

Geçirilmiş inmesi olan birçok hasta bu risk faktörlerine sahiptir ve dolayısıyla hem COVID-19 ile enfekte olma hem de enfeksiyonu ağır geçirme açısından risklidir. COVID-19 ile tromboemboli riski arttığı için beklenti bu süreçte inme sayısının artacağına yöneliktir. Bununla birlikte, Avrupa genelinde acil serviste inme hastalarında beklenmedik bir azalma gözlenmiştir. Burada akut hafif inme veya geçici iskemik atak (TIA) hastalarının evde kalmasının katkısı olduğu düşünülmektedir. Birçok nörolog COVID-19 ile mücadelede aktif ve ön safta çalışırken mevcut koşullar, inme hastalarının kısa bir süre içinde başlatılması gereken rekanalizasyon terapilerine erişimini sınırlayabilir ve ikincil inme önleme tedbirlerinin uygulanmasına engel teşkil ederek daha yüksek nöks riski ve uzun süreli sakatlık riskine yol açabilir.

Burada önemli önerilerden biri de acil servise başvuran akut inme yakınma ve bulguları olan her hastaya yapılan ilk inceleme sırasında beyin bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi ile düşük doz toraks BT ve intra ve ekstrakraniyal BT anjiyografinin aynı anda yapılmasıdır. Böylelikle hem hasta hem sağlık personelinin gereksiz tekrarlayan maruziyetten korunmak amaçlanır. Bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta ilaç yan etki ve etkileşimleridir. COVID-19 ilk basamak

tedavisinde kullanılan klorokin/hidroksiklorokin ve azitromisin QRS kompleksini uzatmaktadır, yine yeni kuşak oral antikoagulan (YOAK) ilaçların bazıları ile ilaç etkileşimi olabilmektedir. Hastaların tedavileri ve olası komplikasyonlar dikkatle izlenmelidir (45) (46) (47).

Primer baş ağrısı (migren, küme tipi baş ağrısı gibi) olan hastalar için genel toplumun uyması gereken izolasyon ve temizlik kuralları dışında atak tetikleyicilerden uzak durmaları yeterlidir. Bu arada önemli bir uyarı atak sırasında kullanılan nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile ilgilidir. Bir grup araştırmacı İbuprofen'in, COVID-19 enfeksiyonu semptomlarını teorik olarak şiddetlendirebilecek ACE-2 enziminin işlevini değiştirebileceğini önerdiler (1). NSAİİ özellikle de ibuprofen kullanımının COVID-19'lu hastalarda kötüleşen semptomlarla ilişkili olabileceği belirtilse de bunun COVID-19 enfeksiyonunu şiddetlendirdiğine dair kesin bir bilimsel kanıt yoktur. Bu nedenle bugün için migren birinci basamak tedavisinde etkin ve güvenli olduğu kanıtlanmış olan NSAİİ'lerin mecbur kalınan durumlarda kullanılması ile ilgili bir kısıtlama yoktur. Ayrıca, indometasin bazı trigeminal otonom sefaljiler için tek tedavi yöntemidir. Migren atağında kullanılacak diğer analjezik ve triptanların kullanımı güvenli olduğu düşünülmektedir (33). Özellikle küme tipi baş ağrısı akut atağı sırasında kullanılan steroid tedavisindeki şu anda potansiyel enfeksiyon riskini en aza indirmek için gün sayısı ve dozunu azaltmak tavsiye edilir (48).

İleri evre **Demans, Parkinson, Parkinson-plus** ve **Huntington hastalığı** gibi hastaların gelişebilecek COVID-19 pnömonisinden daha çok etkileneyeceği varsayılabilir. Bu nedenle, hastalara maruz kalma riskini azaltmak için tüm önlemleri almaları konusunda danışmanlık yapılmalıdır. Ayrıca derin beyin stimülasyonu ve Parkinson hastalığı için infüzyon terapilerinin başlatılması dahil olmak üzere çoğu cerrahi prosedür gecikmiştir, bu da dolaylı yollarla hastaları olumsuz etkilemektedir.

Bazı ülkeler yeterli sayıda yatak ve ekipman olmadığı için “çok ilerlemiş nörolojik hastalığı” olan hastaları yoğun bakım ünitesine alıp mekanik

ventilasyona bağlanma konusunda tekrar değerlendirme önermişlerdir. Bu sağlık çalışanlarını etik açıdan zor duruma düşüren bir tutumdur. Bu durumda ileri evre demans ve/veya Parkinson hastaları maalesef bu tanıma uyabilir. Ülkemizde böyle bir eksiklik şu ana kadar söz konusu olmamıştır.

Doğrudan doktor değerlendirmesi ve hastaneye başvuru gerektiren durumların sayısı bu hastalık grubunda azdır ancak istisnai durumlarda mevcuttur. Bunun bir örneği derin beyin stimülasyonunun (DBS) pilinde arızası olabilir ve bu da yaşamı tehdit edebilir. Yine botulinum toksin tedavisi şu anda çoğu merkezde yapılmamakla birlikte, bu durumun ağrı veya ciddi disabilitesi olan hastalar için istisna yapılması gerekebilir (49,50).

Sonuç olarak;

COVID-19 pandemisi nörologları bazı güçlüklerle karşı karşıya bırakmaktadır. COVID-19 geçiren birçok vakada çeşitli nörolojik semptom ve bulgulara neden olabiliyor ve bu bulgular bazı vakalarda tek başına veya tipik solunum sistemi bulgularının öncesinde de gözlenebiliyor. Bu anlamda acil veya polikliniklere başvuran hastalarda klasik solunum sistemi bulgularının varlığı sorgulanmaksızın hastaların COVID-19 virusunu taşıyabileceği akla gelmelidir. Böylece hem hasta için erken tanı fırsatı sağlanacağı hem de sağlık çalışanları için virüse maruziyet olasılığının azaltılabileceği söylenebilir.

Salgın zaman içinde azalsa bile birçok post enfeksiyöz komplikasyona neden olabileceği de öngörülebilir. Ayrıca kronik nörolojik hastalığı özellikle de nörodejeneratif hastalığı olanlar ve immun modülatör tedavi uygulanan hastalarda özel bir önem arzettiği ve tedavi protokollerinin tekrar formüle edilmesi gerekebileceği düşünülmektedir.

Kaynakça

- 1) Catharine I. Paules, MD1; Hilary D. Marston, MD, MPH2; Anthony S. Fauci, MD2 : Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold JAMA. 2020;323(8):707-708. doi:10.1001/jama.2020.0757.
- 2) Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C., & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain, behavior, and immunity, S0889-1591(20)30357-3. Advance online publication. ht.
- 3) Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science (New York, N.Y.), 367(6483), 1260–1263. .
- 4) Desforges M, LeCoupanec A, Dubeau P, et al.: Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. Viruses. 2020, 12:14. 10.3390/v12010014.
- 5) Gu J, Gong E, Zhang B, et al.: Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. J Exp Med. 2005, 202:415-424. 10.1084/jem.20050828.
- 6) Nath A. Neurologic Complications of Coronavirus Infections. Neurology 2020. [Epub ahead of print].
- 7) . Bohmwald K, Galvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. Front Cell Neurosci 2018;12:386. .
- 8) Guo Y, Cao Q, Hong Z, et al.: The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020, 7:11. 10.1186/s40779-020-00240-0.
- 9) Wan SX, Yi QJ, Fan SB, et al.: Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). MedRxiv. 2020, 10.1101/2020.02.10.20021832.
- 10) Wu Y, Xu X, Chen Z, et al.: Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun. 2020, in press:10.1016/j.bbi.2020.03.031.

- 11) Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631–637. doi: 10.1002/path.1570 .
- 12) Moore HB, Barrett CD, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Talmor DS, et al. Is there a role for tissue plasminogen activator (tpa) as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ards)? *J Trauma Acute Care Sur.*
- 13) Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130:2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244 .
- 14) Al-Hameed FM. Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with middle east respiratory syndrome corona virus. *Saudi Med J.* 2017;38:196–200. doi: 10.15537/smj.2017.2.16255 .
- 15) Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;2020:1127.
- 16) Al-Hameed FM. Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with middle east respiratory syndrome corona virus. *Saudi Med J.* 2017;38:196–200. doi: 10.15537/smj.2017.2.16255 . .
- 17) Karimi N, Sharifi Razavi A, Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report, *Iran Red Crescent Med J.* 2020; 22(3):e102828. doi: 10.5812/ircmj.102828.
- 18) Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Suzuki-Inoue, K., Kubokawa, K., Ogihara, S., Sasaki, T., Kinouchi, H., Kojin, H., ... Shimada.
- 19) Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr 10. pii: S0889-1591(20)30465-7. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.

- 20) Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun*. 2020 Apr 17. pii: S0889-1591(20)30509-2. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.024.
- 21) Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020 Mar 31:201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- 22) Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute Myelitis After SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. *medRxiv* 2020;2020:20035105.
- 23) Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, Fontanella MM. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 May 4. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x.
- 24) Toljan, K. (2020) Letter to the Editor Regarding the Viewpoint “Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism. *ACS Chem. Neurosci*. 11, 1192, DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c0.
- 25) Lippi, G., Wong, J., & Henry, B. M. (2020). Myalgia may not be associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *World journal of emergency medicine*, 11(3), 193–194. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.03.013>.
- 26) Mao L, Wang MD, Chen SH, et al.: Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *Lancet Neurol*. 2020, preprint:10.2139/ssrn.3544840.
- 27) Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with 2019 novel coronavirus disease. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul .
- 28) Yang, W., Cao, Q., Qin, L., Wang, X., Cheng, Z., Pan, A., Dai, J., Sun, Q., Zhao, F., Qu, J., & Yan, F. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhej.
- 29) Tianshu Zhang, Michael B. Rodricks, Ellen Hirsh: COVID-19-Associated Acute Disseminated Encephalomyelitis: A Case Report *medRxiv* 2020.04.16.20068148; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20068148>.

- 30) Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. SSRN Electronic Journal. 2020; <https://doi.org/10.2139/ssrn.3550025>.
- 31) Helms J, Kremer S, Merdji H, et al.: Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med. 2020, 10.1056/NEJMc2008597.
- 32) Vaidya PH, Petare AU. Drugs Implicated In Seizures and Its Management. J of Pharmacol & Clin Res 3(2): JPCR.MS.ID. 555607. 2017 .
- 33) https://liverpool-COVID-19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/z6oqog5qa08tezvkl12ccin9liwa?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3D%22COVID_InteractionSummary_Web_2020_May_12.pdf%22%3B%20filename%2A%3DUTF-8%27%27COVID_InteractionSummary_Web_2020_May_12. [Çevrimiçi]
- 34) Jiancheng Zhang, Bing Xie, Kenji Hashimoto. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. Brain Behav Immun. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.04.
- 35) Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection: Causality or Coincidence? Lancet Neurol 2020;19:383–384. .
- 36) Toscano G et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020 Apr 17; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>).
- 37) Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
- 38) İcnarc Website, 2020. Report On 2249 Patients Critically Ill With COVID-19. Intensive Care National Audit & Research Centre April 4, 2020. <https://www.icnarc.org/About/Latest-News/2020/04/04/Report-On-2249-Patients-Critically-Ill-With-COVID-19> (Accessed. [Çevrimiçi])
- 39) French J, Brodie M, Caraballo R, Devinsky O, Ding D, Jehi L et al. Keeping people with epilepsy safe during the COVID-19 pandemic. Neurology Apr 2020, 10.1212/WNL.0000000000009632; DOI: 10.1212/WNL.0000000000009632 .

- 40) Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* May 2020, 10.1212/WNL.0000000000009566; DOI: 10.1212/WNL.0000000000009566 .
- 41) COVID 19 VE MS ABN GUIDANCE ON THE USE OF DISEASE-MODIFYING THERAPIES IN MULTIPLE SCLEROSIS IN RESPONSE TO THE THREAT OF A CORONAVIRUS EPIDEMIC DATE: 2nd April 2020 VESION: 4. [Çevrimiçi]
- 42) Giovannoni G. Anti-CD20 İmmunosuppressive Disease-Modifying Therapies And COVID-19. *Multiple Sclerosis And Related Disorders* 41 (2020) 102135.
- 43) Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H, Elkind MSV. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5:456–463. doi: 10.1002/acn3.545 .
- 44) Valderrama+EV&cauthor_: Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke: DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030153 • Publication Date (Web): 12 May 2020 .
- 45) Bersano A, Bornstein N, On Behalf Of EAN Stroke Management Panel. STROKE CARE AT THE TIME OF COVID-19 OUTBREAK April 17, 2020 . <https://www.eanpages.org/2020/04/17/Stroke-Care-At-The-Time-Of-COVID-19-Outbreak/>. [Çevrimiçi]
- 46) By: Bart Van Der Worp, ESO President, Else Charlotte Sandset, ESO Secretary General, Martin Dichgans, ESO President Elect, Valeria Caso, ESO Past President. [Çevrimiçi]
- 47) Thanh N. Nguyen Et Al. Mechanical Thrombectomy In The Era Of The COVID-19 Pandemic: Emergency Preparedness For Neuroscience Teams, *Stroke* (2020). DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030100.
- 48) MITSIKOSTAS D, IRIMIA P. HEADACHE IN COVID-19 PANDEMIC. April 9, 2020. <https://www.eanpages.org/2020/04/09/headache-in-COVID-19-pandemic-2/>. [Çevrimiçi]
- 49) A. Jon Stoessl CM , Kailash P. Bhatia, Marcelo Merello Movement Disorders in the World of COVID-19. <https://doi.org/10.1002/mds.28069>.
- 50) Cristian Falup Pecurariu, Elena Moro and Claudia Trenkwalder, from the Management Group of the EAN Movement Disorders Scientific Panel First published: 06 April 2020. [Çevrimiçi]

COVID-19 PANDEMİSİNDE ONKOLOJİ HASTALARININ YÖNETİMİ

Prof. Dr. H. Mehmet TÜRK, Dr. Mehmet BEŞİROĞLU

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

A. Giriş

Coronavirüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir. İlk üyesinin 1947 yılında tanımlandığı ve dış yüzeyi taç görünümünde olan bu zarflı RNA virüs ailesine ait bugüne kadar 7 alt tip tanımlanmıştı. 2019 yılının sonunda ilk olarak Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde artmış viral pnömoni vakaları sonrası yeni bir koronavirüs tanımlandı. 7 Ocak 2020'de bu vakalardaki etkenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olduğu belirlendi ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırıldı¹. İlk vakanın tanımlanmasından sonra COVID-19 hızla birçok ülkeye yayıldı ve 11 Mart 2020 tarihinde 100000'den fazla vaka ve 4000'den fazla ölüme yol açmasıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından resmen pandemi olarak ilan edildi.

Hızla genişleyen COVID-19 pandemisi hayatın tüm alanlarında olduğu gibi tıbbi bakım hizmetlerini de etkilemiştir. Bu süreçte yalnızca COVID-19 pandemisi ile etkin mücadele etmenin dışında diğer hayatı tehdit eden hastalıkların bakımının da sürdürülmesi ve sistemin buna göre yeniden düzenlenmesi zorluğu ortaya çıkmıştır. Özellikle kanser hastalarının normal popülasyondan daha yüksek mortalite oranına sahip olması, hastalığa veya almakta oldukları tedavilere bağlı olarak immun sistemlerinin daha kırılgan olması ve bağışıklığı zayıf hastalarda COVID-19 morbidite ve mortalitesinin daha yüksek seyretmesi bu hastaların bakımını ve tedavisini daha özellikli hale getirmiştir.

B. Kanser hastalarında COVID-19 insidans ve mortalitesi

Kanser hastalarında COVID-19 insidansı ve mortalitesi ile ilgili bilgiler çoğunlukla Çin ve ABD'den bildirilen retrospektif vaka serilerine dayanmaktadır. Çin'den yayınlanan 1524 hastalık retrospektif bir çalışmada yarısı aktif tedavi almayan kanser hastalarının verileri toplum verileri ile kıyaslandığında, kanser hastalarında COVID-19 insidansı 2.3 kat daha yüksek bulundu². Hastaların yalnızca %1'inin malignite tanısı olduğu 1590 hastalık prospektif bir çalışmada kanser tanısı olan hastalarda ağır klinik durum (yoğun bakım gereksinimi ve ölüm) gelişme riski belirgin yüksek bulundu (%39'a %8, $p=0.0003$)³. Bu hastalardan son 1 ay içerisinde kemoterapi alan veya opere olan hastalarda ağır klinik durum gelişme riski yaklaşık 5 kat daha yüksek saptandı. COVID-19 tanısıyla yatarak tedavi gören 105 kanser hastasıyla 536 kanser tanısı olmayan hastanın kıyaslandığı çalışmada kanser hastalarında mortalite 2.3 kat, yoğun bakım gereksinimi 2.8 kat ve mekanik ventilasyon gereksinimi 2 kat yüksek bulundu⁴. %6 hastanın kanser tanısı olduğu 5688 hastalık çalışmada 65 yaş üstü hastalarda kanser tanısı olan hastaların mortalitesi diğer hastalarla benzer bulunurken, 50 yaş altı kanser tanısı olan hastalarda mortalite riski, kendi yaş gruplarındaki diğer COVID-19 hastaları ile kıyaslandığında 5 kat yüksek saptandı⁵. Farklı serilerde farklı sıralamalar olmakla birlikte COVID-19 ile en sık birlikteliği saptanan maligniteler sırasıyla meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser olarak saptandı ve genel popülasyondaki malignite sıklığı ile uyumlu bulundu²⁻⁵.

Kanser tanısı olan hastaların hastaneye başvuru sıklığının fazla olması, uzun süreli parenteral tedavilere ihtiyaç duymaları ve sıklıkla sosyal ve fiziksel desteğe ihtiyaç duymaları nedeniyle uzun süreli izolasyonların yapılamaması gibi nedenlere bağlı olarak COVID-19 insidansı topluma göre daha yüksek olmaktadır. Hastalığa veya uygulanan tedavilere bağlı olarak enfeksiyona yatkınlığın artmış olması ve bağışıklık sisteminin

zayıf olması nedeniyle özellikle genç yaş hastalarda kendi yaş grupları ile kıyaslandığında mortalite oranları belirgin olarak yüksek olmaktadır.

C. COVID-19 pandemisi süresince kanser hastalarının takip ve tedavisi

COVID-19 pandemisi süresince kanser hastalarının standart takip ve tedavi planlarının yeniden düzenlenmesi kaçınılmazdır. Buradaki temel öncelikler hasta bakımı ve tedavisini sağlayan sağlık ekibinin bulaş riskini en aza indirmek, hastaların ve hasta yakınlarının olası temasını en aza indirmek, öncelikli tedavi alması gereken hastaları doğru tespit etmek ve gereksiz temas riski oluşturacak ve aciliyet içermeyen girişimlerden uzak durmak olarak sıralanabilir.

C.1. Sağlık çalışanlarının güvenliği için öneriler

COVID 19 hastalarının tanı, tedavi ve takip süreçlerini yürüten sağlık personelinin bulaş riski oldukça yüksektir. Çeşitli ülkelerden sunulan verilere göre konfirme edilmiş tüm vakaların yaklaşık %4-10'unu sağlık çalışanları oluşturmaktadır^{6,7}. Onkoloji hastalarının tedavilerinin devamlılığını sağlamak, hastaların ve çalışan personelin bulaş riskini minimuma indirmek amacıyla ideal olanı onkoloji hastalarına bakım veren personelin COVID-19 hastalarına hizmet veren personelden ayrılması ve izole bir ortam oluşturularak tedavilerin sürdürülmesidir. Onkoloji tedavi merkezleri temel olarak poliklinik, ayaktan tedavi ünitesi ve yataklı servis olarak hizmet vermektedir. Bu birimlerde çalışan personelin sağlık bakanlığının ve dünya sağlık örgütünün belirlediği standartlara uygun kişisel koruyucu ekipmanlar ile görev yapması, uygun çalışma ve dinlenme saatlerinin ayarlanması ve maruziyet riskini azaltmak amacıyla belirli bir rotasyon dahilinde çalışmaları gerekmektedir. Günlük muayene sayısı kısıtlanmalı ve hasta bekleme süresini en aza indirmek amacıyla muayene araları uzun tutulmalıdır. Muayeneye gelen her hastanın kurum girişinde semptom sorgulamasının yapılması ve ateşinin ölçülmesi, şüpheli vakaların

öncelikle COVID polikliniğine yönlendirilerek gerekli tetkiklerin yapılması ve sonrasında uygun olan hastaların onkoloji polikliniğinde muayene edilmesi sağlanmalıdır. Muayeneye gelen her hasta ve hasta yakınının cerrahi maske takması zorunlu olmalıdır. Muayene sırasında gözlük ve maske ile birlikte tek kullanımlık muayene eldiveni kullanmak önerilmektedir. Hastane kıyafetleri ile sosyal kıyafetler ayrılmalıdır. Hastanede pandemi süresince basit kıyafetler giyilmeli, takı, saat, yüzük, anahtarlık, cep telefonu, çanta, cüzdan gibi bulaş riski taşıyan eşyalar mümkünse kullanılmamalıdır. Uzun saçlı olanların bone kullanması, sakal ve bıyık bırakmaktan ve uzun tırnaktan kaçınmak gerekmektedir. Çalışanlar arasında da sosyal mesafe kuralına riayet edilmesi ve dinlenme sürelerinde de maske takılması gerekmektedir. Kalabalık oluşturacak her türlü toplantı ve konsey kısıtlanmalı, toplantıların öncelikli olarak telekonferans sistemi ile gerçekleştirilmesi sağlanmalıdır. Yatan hasta servislerinde servis viziti sırasında her muayenede değişecek eldiven, maske, gözlük, bone ve koruyucu (önlük/elbise) önerilir. Hasta vizitleri viziti yapan öğretim üyesi, hastayı sunan doktor ve takip eden hemşire ile sınırlandırılmalıdır⁸.

C.2. Pandemi süresince onkoloji poliklinik hizmetleri

Onkoloji poliklinikleri onkoloji hastalarının ilk değerlendirmelerinin yapıldığı, takip ve tedavi planlarının düzenlendiği birimlerdir. Polikliniğe gelen hastalara, içinde bulundukları fiziksel ve psikolojik durum gereği birden fazla refakatçi eşlik edebilmektedir. Onkoloji polikliniklerine başvuran hastaların ve refakatçilerinin poliklinik kabulleri öncesi COVID-19 enfeksiyonu semptomlarının sorgulanması ve ateşlerinin ölçülmesi önerilmektedir. Bu amaçla randevulu hastaların bir gün önceden aranması ve gerekli korunma önerilerinin verilmesi, muayeneye yalnız olarak veya en fazla bir refakatçi eşliğinde gelmesi ve aktif tedavi almayan remisyonda takip hastası ise randevunun uygun bir tarihe ertelenmesi önerilmelidir. Hastalar hastaneye gelirken mümkünse toplu taşıma araçlarını kullanmamaları, kullanmak zorundaysalar 2 metre sosyal mesafeye azami dikkat göstermeleri ve maske takmaları

konularında uyarılmalıdır. Poliklinik sırasında bekleyen hastaların ve yakınlarının mutlaka cerrahi maske takması sağlanmalıdır. Hastalar ve yakınları poliklinik bekleme salonunda 2 metre aralıklarla oturmalı ve sırayla polikliniğe girişleri sağlanmalıdır. Hasta muayenesi sırasında gerekli koruyucu ekipman kullanılmalı ve muayene süreleri gereksiz uzun tutulmayarak optimal sürede sonlandırılmalıdır.

C.3. Ayaktan tedavi ünitelerinde alınması gereken önlemler

Ayaktan tedavi üniteleri onkoloji hastalarının poliklinikte planlanan tedavilerinin (kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immunoterapi, palyatif tedaviler, kan transfüzyonları, antihormonal ajanların enjeksiyon uygulamaları v.b.) uygulandığı birimlerdir. Bu bölüme gelen hastalar onkoloji polikliniklerinde muayene olduktan sonra başvurabildikleri gibi rutin planlanmış tedavilerini almak üzere direkt olarak da başvurabilmektedir. İdeal şartlarda onkolojik tedavilerin sürdürüleceği hastanelerin pandemi hastanelerinden ayrılarak izole edilmesi önerilmektedir fakat günlük pratikte bunun sağlanması çok zordur. Pandemi hastanelerinde onkolojik tedavi ünitelerinin günlük rutin onkoloji dışı hasta trafiğinden uzak olması, COVID-19 riskine karşı korunaklı hale getirilmesi, tedavi uygulayacak personelin ve tedavi alacak hastaların ayrı bir giriş çıkıştan transferinin sağlanması gerekmektedir. Kemoterapi ünitelerinde yeterli miktarda el dezenfektanı, maske, önlük, göz koruyucu bulundurulması, olası anafilaksi ve arrest gibi durumlarda kullanılmak üzere N95 maskelerin hazır bulundurulması gerekmektedir.

C.4. Pandemi süresince kemoterapi uygulama önerileri

Kemoterapi, sitotoksik ajanlar kullanılarak oral veya parenteral olarak uygulanan sistemik kanser tedavisidir. Küratif tedaviler (cerrahi, radyoterapi gibi) öncesi uygulandığında neoadjuvan, küratif tedaviler sonrası olası mikrometastatik hastalığı tedavi etmek amacıyla uygulandığında adjuvan, metastatik hastalıkta uygulandığında ise palyatif kemoterapi olarak adlandırılır. Kemoterapilerde kullanılan

sitotoksik ilaçların immunsupresif etkileri iyi bilinmektedir. Kanser hastalığının mevcut immunsupresif etkisi ile kemoterapiye sekonder gelişen nötropeni ve lenfopeni ile birlikte hastalar enfeksiyon etkenlerine karşı daha fragil hale gelmektedir. Pandemi süresince hastalara tedavi planlarken kar zarar dengesini çok iyi değerlendirmek ve hastayı yeterince bilgilendirerek bu sürece dahil etmek gerekmektedir. Hastanın hastalık yükü, tedavinin küratif veya palyatif amaçla uygulanacak olması, hastanın performans durumu, sosyal desteği, ulaşım imkanları, tedavi ünitesinin şartları ve bölgedeki COVID-19 hasta yoğunluğu tedavi kararı üzerinde etkili olacaktır.

Küratif amaçlı olarak uygulanan adjuvan tedavilere pandemi süresince olası risklere rağmen devam etmek gerekir. Daha kısa süreli tedaviler ve oral tedavi seçeneği olan hastalarda bu seçenekler ön plana alınarak tedaviler düzenlenmelidir. Metastatik hastalık için uygulanan palyatif tedavilere devam etme kararı; hastalığın kemoterapi duyarlılığına, hastanın tedaviye yanıtına ve tolerasyon derecesine göre risk ve yarar oranı değerlendirilerek alınmalıdır. Bazı durumlarda ertelenen tedaviler hastaların tedavisinde gecikmelere, semptomlarında kötüleşmeye, performans durumunun kötüleşmesine ve tedavi şansının ortadan kalkmasına sebep olabilir.

Pandemi koşullarında kanser hastalarının tedavi yönetimine yönelik uluslararası bir klavuz bulunmamaktadır. Uluslararası bir onkoloji çalışma grubu tarafından geliştirilen ve belirli tedavilerin güvenle ertelenip ertelenemeyeceği ve kanserin taşıdığı risk ile enfeksiyon riskinin kıyaslanarak değerlendirme yapmamıza olanak sağlayan yaklaşımı yol gösterici olabilir⁹. Burada hastalar genel olarak düşük, orta ve yüksek riskli olarak üç alt gruba ayrılarak genel bir çerçeve çizilmiştir.

Düşük progresyon riskine sahip kanserler: Melanom dışı cilt kanserleri ve postmenopozal hormon reseptörü pozitif HER 2 negatif erken evre meme kanseri bu grupta değerlendirilebilir ve bu grup hastalarda primer cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ertelenebilir. Bu

özelliklere sahip bir meme kanserinde neoadjuvan endokrin tedavi uygulayarak uygun zamana kadar küratif tedavinin ertelenmesi rasyonel bir yaklaşımdır.

Orta düzeyde progresyon riskine sahip kanserler: Bu grupta değerlendirilen ve aşağıda örnekleri verilecek olan 50 yaş üstü hastalarda tedavilerin 3 ay ertelenmesi kabul edilebilir bir yaklaşımdır¹⁰. **Cerrahi tedaviler:** Orta ve yüksek riskli olan ve cerrahi tedaviye uygun prostat kanserinde androjen baskılayıcı tedavi verilerek radikal prostatektomi uygun vakte kadar ertelenebilir. Obstruksiyon bulgusu olmayan kolon kanseri ve düşük riskli melanomda cerrahi tedaviler 3 ay ertelenebilir.

Radyoterapi ve sistemik tedaviler: Opere olmuş endometrium kanseri ve opere edilmiş yüksek riskli prostat kanserinde adjuvan radyoterapi 3 ay ertelenebilir. Sistemik tedavi verilmesi gereken metastatik solid kanserlerde tümör yükü az ve progresyonun yavaş olduğunu klinik olarak tespit edilen özellikle berrak hücreli RCC’de tedavi ertelenebilir¹¹. Bu hasta gruplarında tedavi kararı verirken hastalığın progresyon riski dikkate alınmalı ve tamamıyla hasta bazında bireysel karar verilmelidir.

Yüksek progresyon riskine sahip kanserler: Bu grupta değerlendirilen hastalarda özellikle 70 yaş altında tedavinin ertelenmemesi gerektiği belirtilmektedir. **Cerrahi:** 2 cm den büyük akciğer kitlesi, obstruksiyon bulgusu olan kolon kanseri, yüksek dereceli endometrium kanseri, pankreas, over ve karaciğerde malignite şüpheli kitleler, yüksek riskli T1 veya T2+ üretelyal kanserde cerrahi geciktirilmemelidir. **Radyoterapi ve kemoterapi :** Akciğer kanseri, lokal ileri rektal kanser, baş- boyun kanserinde küratif radyoterapiler ertelenmemelidir. Yüksek gradeli hematolojik maligniteler, testis kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, kemoradyoterapi ile kür sağlanabilecek baş boyun kanserlerinde kemoterapiler ertelenmemelidir.

Bu çizilen çerçeve dışında kalan ve sıklıkla semptomatik olan primer beyin tümörleri, semptomatik beyin metastazları ve primer tümöre veya metastazına bağlı semptomatik olan tüm hastalarda uygun tedavi protokolleri seçilerek tedavilerin sürdürülmesi gerekmektedir. Alternatif

tedavi seçenekleri olan hastalarda immunsupresyon etkisi düşük olan tedavi protokollerinin seçilmesi, nötropeni riskini azaltmak amacıyla profilaktik G-CSF kullanımının artırılması, oral tedavi seçeneklerinin öncelikli olarak tercih edilmesi, sık uygulanan protokoller yerine daha uzun aralıklarla uygulanacak protokollerin düzenlenmesi uygun olur.

C.5. Pandemi süresince immunoterapi uygulama önerileri

Kanser tedavisinde güncel tedavilerin içerisinde önemli bir yer tutmaya başlayan immun check point inhibitörleri, immun kontrol noktalarındaki inhibisyonu bloke ederek kansere karşı devamlı bir immun yanıt oluşturma temeline dayanmaktadır. Başlangıçta immun sistemin daha aktif hale gelmesi olumlu olmakla birlikte ağır klinik ile seyreden COVID-19 hastalarında klinik durumun hızla kötüleşmesinin altındaki temel mekanizmalardan birinin sitokin fırtınası sendromu olduğunun anlaşılması, immunoterapi uygulamaları sırasında bazı endişelerin oluşmasına sebep olmuştur. Şu ana kadar elde edilen verilerde, immono onkoloji ajanlarının COVID-19 hastalığının şiddetini artırması veya azaltması ya da hastalığa bağlı immun yanıtı değiştirmesi yönünde net bir bilgiye ulaşılmamıştır. İmmunoterapilere bağlı pnömonit gelişmesi durumunda COVID hastalığının ciddi komplikasyonlu seyretme olasılığının artacağı düşünülmektedir.

Pembrolizumab standart olarak 3 haftada bir, total 200 mg veya 2 mg/kg dozunda uygulanmaktadır. İleri evre malign melanom hastalarında 400 mg pembrolizumabın 6 haftada bir uygulanmasının etkinliği ve yan etki profili bir modelleme çalışması kapsamında değerlendirildi ve 3 haftalık uygulama ile 6 haftalık uygulama arasında etkinlik ve yan etki açısından fark bulunmadı¹². Bu çalışma sonucunda Pembrolizumabın 400 mg 6 haftada bir uygulaması FDA tarafından tüm endikasyonlarında bir alternatif uygulama yolu olarak onaylandı.

İmmuno-onkoloji ajanları sıklıkla tek başına kullanılmakla birlikte bazı durumlarda ipilimumab + nivolumab gibi kombine olarak kullanılabilir. Kombinasyon tedavilerinde immun ilişkili yan

etki riski artmaktadır. Bu durumda da klavuzlarda kesin bir öneri yoktur ve tedavi seçiminde hastaların özellikleri, tedaviden beklentiler ve yanıt düzeyi dikkate alınarak kemoterapilerde olduğu gibi bireysel olarak karar verilmelidir.

C.6. Pandemi süresince destek tedavilerin uygulama önerileri

Portu olan hastaların düzenli olarak portlarının tromboz gelişimini önlemek amacıyla heparin ile yıkanması gerekmektedir. Pandemi süresince port yıkanmasının 12 haftada bir yapılması önerilmektedir. Rutin uygulamada nötropeni riski $>20\%$ olan tedavi protokollerinde profilaktik G-CSF uygulaması önerilmekte iken, pandemi süresince nötropeni riski $>10\%$ olan tedavi protokolleri uygulanacak hastalara profilaktik G-CSF önerilmektedir¹³. Nötropenik olduğu tespit edilen hastalarda ayaktan ampirik antibiyotik kullanımı teşvik edilmektedir. Birçok onkolojik tedavi protokolünün bir parçası olan glukokortikoidler ile ilgili COVID-19 hastalığının ağırlığını artırdığına yönelik net bir bilgiye ulaşılamamıştır ve uygun endikasyonlarında kullanımına devam edilmesi önerilmektedir¹⁴.

D. COVID-19 + saptanan kanser hastalarda onkolojik tedavi önerileri

Aktif tedavi almakta iken COVID-19 + saptanan hastanın onkolojik tedavisine ara vermek gerekmektedir. Bası semptomlarına bağlı veya beyin ödemi gibi endikasyonlar nedeniyle glukokortikoid tedavisi almakta olan hastaların tedavilerine risk ve semptom durumuna göre bireysel olarak karar vermek uygun olur. İmmüsupresif etkisi olmayan hormonal tedaviler ve bazı hedefe yönelik tedavilere (EGFR inhibitörleri ve BRAF/MEK inhibitörleri gibi) ciddi semptomu olmayan hastalarda devam edilebilir. COVID-19 tedavisi ise sağlık bakanlığı tarafından belirlenen algoritmalara göre diğer hastalarla benzer olarak planlanmalıdır. Test pozitif olup onkolojik tedavisi durdurulan hastaların semptomlarının düzelmesi sonrası 2 hafta sosyal izolasyon

süresinin tamamlanması sağlanmalıdır. İzolasyon süresi sonunda bazı klavuzlara göre bir, bazılarına göre de 24 saat arayla 2 negatif test görülen hastanın tedavilerine tekrar başlanabileceği belirtilmektedir. Burada yeniden tedaviye karar verirken hastanın durumuna ve almakta olduğu tedavinin türüne göre hareket edilmelidir. Testis kanseri gibi kemoterapi ile kür şansı yüksek olan hastalarda semptomların tamamen geçmesi durumunda negatif test sonucu görmeden de tedaviye başlanması önerilmektedir.

Referanslar

- 1) Park SE (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr, Apr;63(4):119-124.doi: 10.3345/cep.2020.00493.
- 2) Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. JAMA Oncol,doi:10.1001/jamaoncol. 2020.0980
- 3) LiangW,GuanW,ChenR,etal. CancerpatientsinSARS-CoV-2infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol 2020;21:335–337.
- 4) Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. Cancer Discov 2020.
- 5) Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. Do Patients with Cancer Have a Poorer Prognosis of COVID-19? An Experience in New York City. Ann Oncol 2020.
- 6) The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. CCDC Weekly 2020;2:113–122.
- 7) Istituto Superiore di Sanita. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy. Accessed March 28, 2020.

- 8) Sumbul AT, Yalcin S, Ozet A, et al. Turkish Medical Oncology Society COVID-19 Pandemic Advisory Board Recommendations for Cancer Patients and Medical Oncologist. J Oncol Sci. 2020;6(1):1-4
- 9) Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhuraiji A, et al. A Practical Approach to the Management of Cancer Patients During the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An International Collaborative Group. The Oncologist 2020;25:1-10
- 10) Ginsburg KB, Curtis GL, Timar RE, et al. Delayed Radical Prostatectomy is Not Associated with Adverse Oncological Outcomes: Implications for Men Experiencing Surgical Delay Due to the COVID-19 Pandemic. J Urol 2020;
- 11) Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17:1317.
- 12) Lala M, et al "Pembrolizumab 400 mg Q6W dosing: First clinical outcomes data from Keynote-555 cohort B in metastatic melanoma patients" AACR 2020; Abstract CT042.
- 13) Short-term recommendations from the NCCN specifci to issues with COVID-19
- 14) Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. Ecancermedalscience 2020; 14:1022.

COVID-19 PANDEMİSİNDE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARIN TEDAVİSİ VE DİYALİZ HASTALARININ YÖNETİMİ

Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye*

Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), ateş, öksürük, nefes darlığı gibi solunum sistemi semptom ve bulguları görülen erişkinlerde yapılan incelemeler sonucunda 7 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan bir hastalık olmuştur. COVID-19 hastalığının etkeni ise virüs SARS CoV'e benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (1). Ülkemizde de ilk vaka 11 Mart 2020'de bildirilmiştir (1).

Özellikle hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi gören kişiler olmak üzere kronik böbrek hastalıklı bireylerde bağışıklık sisteminin de bozulması nedeni ile her türlü enfeksiyon riski artmıştır (2). Kardiyovasküler hastalıklardan sonra enfeksiyonlar kronik böbrek yetmezlikli hastalarda en önemli ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır. Pandemi olarak ilan edilen SARS-CoV-2 enfeksiyonu, ileri yaştakileri ve kronik hastalığı (kalp damar hastalıkları, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kanser gibi) olan kişileri daha fazla etkilemektedir (3). Kronik böbrek hastalığının önemli bir risk faktörü olması haricinde hemodiyaliz merkezleri bu salgının hızla yayılmasında günde dörder saatlik üç seans nedeni ile ciddi risk oluşturur (2). Daha önceki salgın veya afetlerde olgu ölüm oranı her zaman hemodiyaliz hastalarında genel popülasyondan çok daha fazla olmuştur (2).

Bu pandemi sırasında Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19 enfeksiyondan kaybedilen ilk iki vakanın hemodiyaliz hastası olması

ve Çin'de bir hemodiyaliz merkezinde kronik diyalize giren 37 hastada COVID-19 enfeksiyonun saptanması bu hastalığın hemodiyaliz hastalarındaki önemini ortaya koymaktadır (4). Öte yandan diyaliz hastalarında hipertansif kalp hastalığı görülme oranının da belirgin olarak fazla olması, COVID-19 enfeksiyonunun kronik böbrek hastalıklı kişilerde ağır seyretme riskini artırmaktadır (2).

Son dönem böbrek hastaları aslında kırılganlık ve eşlik eden komorbiditeleri olan ve aynı özel alanlarda (hemodiyaliz merkezleri) ömür boyu sürekli diyalize giren özel bir grubu oluşturmaktadır (2). Diyaliz hastalarının ileri yaşlarda olması ve immün sistemlerinin bozuk olması onları genel popülasyona göre enfeksiyon hastalıklarını daha ağır geçirmelerine neden olur (2,5). Üstelik haftada üç kez rutin diyaliz tedavileri için merkezlere gelip gitme zorunlulukları da onların her hangi bir enfeksiyona maruziyetlerini artırabilmektedir (2,3). Herhangi bir diyaliz ünitesinde enfekte bir hasta olması izolasyon, korunma ve önleme gibi özel tedbirleri gerektirir ki bu da sağlık sisteminde ekstra bir yük oluşturur (6). Bu nedenle salgının yavaşlatılması ve kontrol altına alınması konusundaki tüm tedbirler kronik böbrek hastalarımız için de alınmalıdır (2,6,7).

Daha önceki SARS ve MERS-CoV enfeksiyonları sırasında %5-15 arasında akut böbrek hasarı geliştiği bildirilmektedir (8). Bu gruptaki hastalarda mortalite oranı %60-90 arasında değişmişti (8). COVID-19 ile ilgili ilk vaka sunumlarında akut böbrek hasarı gelişim oranı %3-9 olarak bildirilmekle beraber kronik böbrek hastalığı olanlarda bu oranın belirgin arttığı dikkati çekmektedir. 59 hastanın incelendiği bir çalışmada %34 hastada hastaneye yatışın birinci gününde %34 oranında masif albuminüri görülürken hastanede yatış boyunca bu oran %63'e çıkmıştır. (9).

İlk COVID-19 hastaları bildirilen hemodiyaliz merkezinde 230 hastadan 37'sinin (%16.1) ve 33 sağlık çalışanından 4'ünün (%12.1) tedavi aldığı bildirilmiştir (4). Diyaliz hastalarında diğer hastalara kıyasla daha az lenfopeni ve daha düşük inflammatuar sitokin düzeyi olduğu ve

klirik seyirlerinin daha hafif olduğu dikkati çekmiştir. Hastaların altısı kaybedilirken tüm sağlık çalışanları sağlıklarına kavuşmuşlardır (4).

Çin'den bildirilen diğeri bir çalışmada ise hemodiyalize giren 7154 hastanın 154'ünde COVID-19 testleri pozitif bulunmuştur. Verileri tam olarak sağlanabilen 131 hastanın %57.3'ü erkek ve ortalama yaşı 63.2 idi (10). Hastaların %52'sinde ateş varken %21.4'ü asemptomatik kalmıştır. Çekilen akciğer bilgisayarlı tomografisinde ise %82.1 oranında buzlu cam görüntüsü dikkati çekmiştir (10). Yapılan analizde hemodiyaliz hastalarında COVID-19'a bağlı morbiditenin %2 olduğu ve bunun Wuhan'daki genel popölasyondan (Morbidite, %0,5) çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. Elde edilen sonuçların hemodiyalize giren grupta yaşı ileri olması, diyaliz ünitelerine sık gidilmesi ve kişilerin kalabalık ortamda kalmalarına bağlı olabileceği kanısına varılmıştır (10).

Yine Çin'de Wuhan Üniversitesi Zhongnan Hastanesindeki 201, kronik diyaliz hastası arasında COVID-19 gelişen beş tanesinde temas öyküsü vardı (11). Bu hastalar 47-67 yaşları arasında idi. %80'inde diyare, %60'ında ateş saptanmış. Tüm hastalarda lenfopeni ve akciğer bilgisayarlı tomografilerinde ise buzlu cam görüntüsü dikkati çekmiştir (11). Hiç bir hasta kaybedilmemiştir.

İtalya'dan bildiren 41 hemodiyaliz hastasının ortalama yaşı 73 idi (12). COVID-19 tanısı oro-rino-farangeal örnekleme ile ve mümkün ise çekilebilen akciğer bilgisayarlı tomografisi ile kondu. Hastalık oranı Çin'e benzer şekilde %16 olarak saptandı. Ancak diyaliz hastalarındaki mortalite oranı %41 oldu ve bu oran kronik böbrek hastalığı olmayan İtalyan COVID-19 hastalarından (%10) belirgin olarak fazlaydı (12).

European Dialysis Transplant Association, CDC, American Society of Nephrology, Chinese Society of Nephrology, Taiwan Society of Nephrology ve Türk Nefroloji Derneğinin önerileri dikkate alınarak hazırlanan TC Sağlık Bakanlığının önerileri aşağıda özetlenmiştir (3).

Diyaliz merkezlerinde çalışan hekim ve tüm yardımcı personel COVID-19 enfeksiyonunun mikrobiyolojik, epidemiyolojik ve klinik özelliklerini öğrenmelidir. Hastalığın tanısı, tedavisi, korunma

yöntemleri ve olası olguların bildirimi konusunda eğitimleri tamamlanmalıdır. Ulusal ve uluslararası kılavuzlar ve yerel sağlık otoritesinin güncel kuralları hakkında sürekli bilgi paylaşımı olmalıdır. Diyaliz merkezlerinde çalışanların kurumlarına girişleri öncesinde ve çalışma sürelerince ateş ölçümleri düzenli yapılarak kayıt edilmelidir. Hasta personel tecrit edilmeli, kendisi kronik hastalar ve diğer personelle temas etmemelidir. Hasta tedavileri sırasında da tüm kişisel koruyucu ekipman kullanılmalı ve kişisel hijyene her zamankinden daha fazla özen gösterilmelidir (6).

Merkezdeki tüm hastalara ve onlara eşlik eden kişilere COVID-19 enfeksiyonunun bulaşma yolları, belirtileri ve korunma önlemleri detaylı anlatılmalıdır. Diyaliz harici zamanlarda zorunlu olmadıkça evden çıkmamaları ve özellikle kalabalık yerlerde bulunmamaları hakkında uyarılmalıdırlar. Hemodiyaliz merkezine ulaşımında mümkünse toplu taşıma araçları kullanılmamalı, imkan var ise hastaların özel arabalar ile merkeze gelmeleri önerilmelidir. Servis araçlarını kullanan hastalar için ise araçtaki kişi sayısı en az tutulmalı ve araç içinde mutlaka maske ve el dezenfektanı gibi hijyenik malzemeler temin edilmelidir. Arabada şöför maske takmalıdır. Hastaların da yol boyunca maske takması ve yüzey temaslarından sonra el temizliği yapmaları sağlanmalıdır. COVID-19 şüphesi olanlar servis araçlarını kullanmamalı, 112 veya diğer imkanlarla taşınmalıdır (3).

Hastalar her seanstan önce COVID-19 semptomları açısından sorgulanmalı ve ateş ölçümleri yapılmalıdır (13,14).

Kesin veya olası COVID-19 enfeksiyonu olan kişilere giriş ve çıkışı kontrollü ayrı bir odada hemodiyaliz yapılmalıdır. Bunun için sağlık kuruluşunda diyaliz ünitesinden ayrı bir yerde, mümkün değil ise ünite içinde izole bir alan oluşturulmalıdır. Hemodiyaliz merkezindeki HBsAg (+) hastalar için ayrılmış odalar da HBsAg (+) hasta olmaması halinde kullanılabilir. Gereğinde, rutin hastalardan uzak bir köşede ve en yakın hastadan en az iki metre uzaklıkta olacak şekilde bir yatak veya koltukta hemodiyaliz yapılabilir. Enfekte hastalara nefesle ortama

saçılacak 2.5 µm'den küçük partiküllerin %95'ini tutan uygun maskeler takılmalıdır. Ayrıca seanstaki diğer hastalar ve personel de mutlaka maske takmalıdır (3).

Kesin veya olası COVID-19 enfeksiyonu bulunan hastalar günün son seansında diyalize alınmalı ve bu grubun personeli diğer personellerden ayrılmalıdır. Enfekte kişilerin odasına en az sayıda personel girmelidir. Hastalar arasında çapraz kontaminasyon ve enfeksiyonu önlemek için kronik hastalara düzenli şekilde aynı diyaliz seanslarında ve aynı diyaliz personeli tarafından diyaliz uygulanmalıdır. COVID-19 enfeksiyonu gelişen hastada kullanılan hemodiyaliz cihazı, uygun dezenfeksiyon gereği yerine getirildikten sonra her hastada kullanılabilir. Ancak, diyaliz merkezin olanakları varsa COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar için ayrı bir hemodiyaliz cihaz ayrılması önerilir (3,13).

Hemodiyaliz seansından sonra, hastanın tedavi edildiği salonda ve yatak çevresinde bulunan tüm malzeme, ekipman ve mefruşat standart prosedürler ve enfeksiyon kontrol yönergelerine göre dezenfekte edilmelidir. Aynı zamanda, ince oda temizliği ve yüzey dezenfeksiyonu sağlanmalı ve oda yeterli süre havalandırılmalıdır. Olası veya kesin COVID-19 hastasının bulunduğu ortam personel tarafından temizlerken maske, yüz koruyucu, steril olmayan önlük ve eldiven kullanılmalıdır. Temizlik öncesinde ve sonrasında ellerin en az 20 saniye bol su ve sabunla yıkaması yeterlidir. Hastanın temas ettiği alanlar bu şekilde uygun temizlenme yapıldıktan sonra diğer hastaların kullanımına sunulmamalıdır. Hemodiyaliz ünitelerinde uygulanan düzenli temizlik ve dezenfeksiyon işlemlerinin SARS-CoV-2 virüsünün ortamdaki uzaklaştırılması için yeterli olduğu bilinmelidir (3).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu tedavisinde iki aşamalı farmakolojik tedavi yaklaşımı kabul edilmektedir. İlk aşamada viral replikasyon ve sitopatik etkiye yönelik antiviral ajanlar tercih edilir. Hastalığın ikinci aşaması ise semptomların başlangıcından 7-10 gün sonra ortaya çıkar ve mortalite riski ile ilişkilidir (15). Bu aşamada hiperinflammatuar

durum ve sitokin salınım sendromlarına bağlı daha yoğun oksijen veya ventilatör gereksinimi olan akciğer tutulumu söz konusu olabilir (15). İmmüsupresif ve immünmodölatör kullanımı gerekli olabilir.

22 Mart 2020'e kadar Brescia Hastanesinde 46 hastanın yukarıda bahsedilen şekilde tedavisi düzenlenmiştir. 19 böbrek nakilli hasta, 17 hemodiyaliz hastası ve dört kronik böbrek yetmezlikli hasta hastanenin protokolü olan antiviral tedavi ve hidrosiklorokin ile tedavi edilmiştir (15). Deksmetazon ve tosilizumab da özellikle böbrek nakilli hastalarda kullanılmak durumunda kalmıştır. Hasta serilerinde hiç glomerulonefritli hasta ile karşılaşmamışlardır (15).

COVID-19 enfeksiyonu saptanan kronik böbrek yetmezliği olgularında bazal bir akciğer grafisi çekmek ve solunum sıkıntısında değişiklik olduğunda yenilemek gerekir (15). Ateşi olmayan hastalarda bile akciğer grafisinde anormallik ve hematofagositik sendromun klinik bulguları saptanabilir. Bu hastalarda pıhtılaşmaya yatkınlık olduğu için profilaktik heparin ve düşük doz aspirin kullanılması düşünülmelidir. Hiperinflammatuar durum ve sitokin salınım sendromlarına bağlı daha yoğun oksijen ve veya ventilatör gereksinimi olmaya başladığında glukokortikoid ve interlökin-6 inhibitörü tosilizumab kullanılabilir. Hastalarda arteriyel kan gazı analizleri ile oksijen düzeyi ve ferritin, pıhtılaşma testleri, karaciğer enzimleri düzeyi takip edilmelidir (15).

Kronik böbrek yetmezliği hastaları arasındaki özel bir grup da böbrek nakli hastalarıdır. İmmüsupresif almak zorunda olan bu hastaların tedavisi için değişik öneriler yapılmıştır. İmmüsupresyon ile ilgili kararlar, böbrek nakli operasyonundan itibaren geçen süre, ilk andaki allogreft fonksiyonu, rejeksiyon öyküsü, yaş ve donör-spesifik antikorların varlığı gibi faktörler göz önüne alınarak, olgu bazında verilmelidir. Diğer tüm post-transplant enfeksiyonlarda olduğu gibi, enfeksiyonu kontrol etmek ve greft fonksiyonunu korumak arasında bir denge göz önünde bulundurulmalıdır (16,17).

İmmüsupresyonun azaltılması, akut rejeksiyon riskini artırabilir. Böbrek nakilli hastaların immüsupresif ilaçlarının COVID-19

enfeksiyonu sürecince etkileri şu anda tam olarak bilinmemektedir. Polioma virus ve sitomegalovirüs gibi diğer viral enfeksiyonlardan elde edilen kanıtlara dayanarak, COVID-19 (+) böbrek nakli hastalarında, antimetabolitlerin % 50 oranında azaltılması veya tamamen kesilmesi uygundur. Enfeksiyonun ciddiyetine ve rejeksiyon riskine göre ilaç konusunda karar verilir (17). Kullanılmakta olan kalsinörin inhibitörü dozunun azaltılması için uygun zaman bilinmemektedir. Böbrek nakli ile ilişkili immünsupresif ilaçların COVID-19 enfeksiyonu sırasında görülebilen hiperinflamatuar durumu nasıl etkileyeceği bilinmemekle beraber, kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesi, durumu daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle en sık kullanılan kalsinörin inhibitörü olan takrolimusun düzeyi 4-6 ng/ml olacak şekilde dozu düzenlenmelidir (16,17).

Genel durum bozukluğu, oksijen satürasyon düşüklüğü gibi nedenlerle entübe edilen hastalarda idame steroid dozlarının ihtiyaca göre artırılması önerilir. Uzun süre yüksek doz steroidlerden viral klirensi azaltması ve yan etkiler nedeni ile kaçınılmalıdır (16).

COVID-19 (+) böbrek nakilli ayaktan takip hastalarına, sağlık kuruluşunda uygulanan ilaçlar için özel önlem gereklidir. Özellikle belatasept infüzyonu yapılacak hastalar, öncesinde SARS-CoV-2 için test edilmeli ve negatif olarak doğrulanmalıdır. SARS-CoV-2 testi pozitif ise, evde ilaç infüzyon düşünülmeli; eğer yapılamıyorsa, belatacept uygulaması ertelenmeli ve hasta alternatif bir ilaca geçirilmelidir (16,17).

COVID-19 (+) böbrek nakli hastalarında, SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonunun tedavisi sırasında kullanmakta oldukları ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin dozunun değiştirilmesi önerilmez (16,17).

Pandeminin başlangıç dönemlerinde kullanılan hidroksiklorokin ve azitromisin ile interaksiyon yapabileceğinden tercihen 48 saat aralıklı kalsinörin inhibitörlerinin kan düzeylerine bakılması önerilmekte idi. Yine bu kombinasyonu kullanan hastalarda EKG de QT aralığı izlenmesi

bu amaçla EKG kontrolleri yapılması planlanmıştı (16). Tedavi seçimine ve süresine enfeksiyon ve göğüs hastalıkları ve gerekirse yoğun bakım uzmanları ile birlikte güncel verilere göre karar verilmelidir. Tedavisi süreci sonrası RT-PCR testinin negatifliği doğrulanmalı ve hastalar 14 güne kadar daha izole edilmelidirler (17). Tedavi süreci sonrası immunsupresif tedavinin tekrar düzenlenmesi hastaların bireysel özelliklerine göre yapılmalıdır.

Kronik glomerülonefriti olan COVID-19 hastalarında mutlaka tüm hastalarda olduğu gibi kişisel hijyen kuralları ve fiziksel mesafenin korunması çok önemlidir (1,18). Eğer tedavide mevcut ise antimetabolitler kesilmeli ve kortikosteroid yerine hidrokortizona geçilmelidir (18). Tedavide bolus metilprednizolon veya siklofosfamid kullanılıyor ise mevcut tedavi COVID-19 tedavisi bitene kadar ertelenmelidir. Hipogamaglobulin gelişmiş ise intravenöz immünglobulin uygulanabilir ve renin anjiyotensin aldosteron blokerlerinin dozunun değiştirilmesi önerilmez (18). COVID-19 enfeksiyonu tedavisi yerel algoritmalara göre düzenlenmelidir ancak ilaç dozlarının hepsi böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır (9). İlaç etkileşimleri de unutulmamalıdır.

SONUÇ

SARS-CoV-2 ile oluşan COVID-19 hastalığı tüm insanlık için tehdit oluşturan bir pandemiye dönmüştür. Kronik böbrek hastaları ve özellikle merkezlerde hemodiyaliz tedavisi gören hastalar ile böbrek nakli olmuş kişiler yüksek riskli grupta kabul edilmektedir. Şimdiye kadar Çin ve İtalya'dan olgu serileri bildirilmiş olup COVID-19'dan etkilenmiş böbrek hastalarımızın tedavilerinin diğer hastalarda olduğu gibi sıkı kontrol altında gerçekleştirilmesi gereklidir. Ayrıca bu tedaviler sırasında hemodiyaliz merkezlerindeki diğer hastaların ve sağlık çalışanlarının da korunması ve hastalık yayılımının önlenmesi elzemdir. Koruyucu önlemlerin tamamının eksiksiz uygulanması ile COVID-19 kronik böbrek hastası yönetimi ve tedavisi kolaylaşacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) COVID-19 (2019-nCoV Hastalığı) Rehberi T.C. Sağlık Bakanlığı 14 Nisan 2020, Ankara <https://COVID-19.saglik.gov.tr/>.
- 2) Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(5):737-741. doi: 10.1093/ndt/gfaa069.
- 3) COVID-19 Diyaliz Merkezlerinde Enfeksiyonları Önleme ve Kontrol Önerileri. T.C. Sağlık Bakanlığı 14 Nisan 2020, Ankara <https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID-19-Diyaliz-MerkezlerindeEnfeksiyonlariOnlemeveKontrolOnerileri.pdf>.
- 4) Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liand W, Liu L et al. 2019 Novel Coronavirus Disease in Hemodialysis (HD) Patients: Report from One HD Center in Wuhan, China. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027201v2> (20 May 2020, date last accessed).
- 5) Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune dysfunction and risk of infection in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26: 8–15.
- 6) Ikizler TA. COVID-19 and dialysis units: What do we know now and what should we do?. *Am J Kidney Dis* 2020, doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.008>.
- 7) Rombolà G, Brunini F. COVID-19 and dialysis: why we should be worried. *J Nephrol* <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00737-w>.
- 8) Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020; 97:824–828. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
- 9) Li Z, Wu M, Guo J, Yao J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv* 2020.02.08.20021212; <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
- 10) Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, et al. Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol* 2020; ASN.2020030354. doi: 10.1681/ASN.2020030354.

- 11) Wang R, Liao C, He H, Hu C, Wei Z, Hong Z, et al. COVID-19 in hemodialysis patients: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis* 2020; S0272-6386(20)30612-0. doi:10.1053/j.ajkd.2020.03.009.
- 12) Scarpioni R, Manini A, Valsania T, De Amicis S, Albertazzi V, Melfa L, et al. COVID-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale “Guglielmo Da Saliceto” in Piacenza. *G Ital Nefrol* 2020; 37(2):2020-vol2.
- 13) Rombolà G, Heidempergher M, Pedrini L, Farina M, Aucella F, Messa P. Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy *J Nephrol* 2020; 33:193–196.
- 14) Li J, Xu G. Lessons from the experience in Wuhan to reduce risk of COVID-19 infection in patients undergoing long-term hemodialysis. *CJASN* 15: ccc–ccc, 2020. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03420320>.
- 15) Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplant during SARS-COV-2 (COVID-19) Pandemic In Brescia, Italy. *Kidney Int Rep* 2020; 5(5):580-585. doi:10.1016/j.ekir.2020.04.001
- 16) Renal transplantasyonlu hastalarda COVID-19 enfeksiyonu izlem ve tedavi önerileri . http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/TND-RTCG-Renal_Transplantasyonlu_Hastalarda_COVID-19_Enfeksiyonu.pdf
- 17) Gleeson SE, Formica RN, Marin EP. Outpatient management of the kidney transplant recipient during the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020 Apr 28. pii: CJN.04510420. doi: 10.2215/CJN.04510420)
- 18) Anders HJ, Bruchfeld A, Fernandez Juarez GM, Floege J, Goumenos D, Turkmen K, et al. Recommendations for the management of patients with immune-mediated kidney disease during the severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 pandemic. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 1–6. doi: 10.1093/ndt/gfaa112.

GERİATRİ HASTALARINDA COVID-19

Uzm. Dr. Asiye Bahar KAÇMAZ, Doç. Dr. Pınar SOYSAL

* Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Çin'de ilk kez 12 Aralık 2019'da tespit edilen bir vaka ile başlayan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 salgını 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak tanımlandı. Amerika Birleşik Devletleri *The Centers for Disease Control and Prevention* kurumunun verilerine göre 65 yaş üstü bireyler tüm toplumun %17'sini, COVID-19 enfeksiyonlarının %31'ini, hospitalize edilen COVID-19 olgularının %45'ini, yoğun bakım hastalarının %53'ünü ve tüm COVID-19 ölümlerinin %80'ini oluşturmuştur (1). Ülkemizde 7,5 milyon civarında geriatrik olgu bulunmaktadır. Ayrıca, Şubat 2020 verilerine göre, Türkiye'de toplam kamu ve özel huzurevi sayısı 426 ve bakılan yaşlı sayısı ise 27.575 kişidir. Yaşlı gündüz bakım evlerinden aktif hizmet alan sayısı 19.407'dir. Tüm bu yaşlılara hizmet veren personel sayısını da (8302) dahil edersek, yaklaşık 60.000 kişilik büyük bir popülasyonun ortaya çıktığı görülmektedir. Tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, hastalığın hem ülkemiz hem de dünya için ne kadar önemli sağlık komplikasyonlarına sebep olabileceği kolayca anlaşılabacaktır. Bu nedenle, yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan immün sistem değişiklikleri başta olmak üzere, hastalığın atipik prezentasyonları ve uygulanan COVID-19 ilaç tedavisi sırasında çoklu komorbid hastalığı ve polifarmasisi olan yaşlılarda ne gibi sorunlar yaşanabileceğinin ve sosyal izolasyonun örneğinin deması olan bir hastada kolay sağlanamayacağının bilinmesi ve buna göre önlemler alınması önemlidir.

Geriatride İmmün sistem ve COVID-19

Geriatrik yaş grubu akciğer enfeksiyonları ve komplikasyonları açısından yüksek risklidir. Bu hasta grubunda hastane yatışlarının ve mortalitenin de önemli nedenlerindendir. Hastalarda genellikle altta yatan komorbiditeler, bunama ve çoklu ilaç kullanımı kötü prognoz açısından risk faktörleriyken, ileri yaş pulmoner immüniteyi, akciğerin fonksiyonel ve yapısal özelliklerini, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini etkileyerek bu enfeksiyonlara duyarlılığı arttırmaktadır (2).

İnsanlardaki doğal immün sistem mikroorganizmalara karşı ilk savunma sistemidir. Toll like reseptörler (TLR) ve sitoplazmik reseptörleri içeren çeşitli patern tanıyan reseptör sınıfları farklı mikrobiyal komponentleri tanıyarak direkt olarak bağışıklık hücrelerini aktive eder. TLR, transmembran reseptörlerdendir ve makrofajlar veya dendritik hücreler gibi antijen sunucu hücreler üzerinde sunulur. TLR ailesi (TLR1-TLR11) patojenlerin korunmuş yapısal komponentleri olan patojen ilişkili moleküler paternleri tanıyarak proinflamatuvar doğal immün cevapları uyarıp konak savunmasını sağlar. NF-kappa B ise doğal immün sistem ve inflamasyonu aktive eden önemli bir transkripsiyon faktörüken, A20 deubiquitinaz bu mediatörün negatif regülatörüdür (3). İleri yaşla ilişkili olarak geriatrik kişilerde sistemik inflamasyonla birlikte akciğerlerde de kronik ve düşük düzey inflamasyon olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerden CRP, TNF-alfa, IL-1 β , IL-6'nın bazal seviyelerinin yüksek seyrettiği görülmektedir (3). Yaşlı farelerle yapılan deneylerde ise akciğerlerdeki bu kronik inflamasyonun, A20 deubiquitinazın doğal immün sistem ve inflamasyonu aktive eden NF-kappa B mediatörü ve TLR sinyali üzerine negatif regülatör olarak etki etmesiyle epitel ve bağışıklık hücrelerinin mikroorganizmalara karşı immün cevabını azalttığı gösterilmiştir (3). Ayrıca ileri yaşla birlikte TLR ekspresyonunun, sitokin salınımının ve immün sistemi regüle eden hücreler arası iletişimin azalmasının, düzensiz immün yanıtı sebep olarak kliniğin ağırlaşmasına neden olduğu düşünülmektedir (3).

COVID-19(SARS-CoV-2)enfeksiyonunda ise hastaların immünolojik yanıtları ile ilgili veriler yeterli olmadığından SARS-CoV-1 ve diğer coronavirüslerin patogenenezi ve immünolojisi hakkında edinilmiş bilgiler bu alanda yol gösterici olmaktadır (4). Koronavirüsler, doğal immün sistem hücrelerindeki TLR-7, RIG-I, MDA-5 reseptörleri ile cGAS-STING yoluyla tarafından tanınır ve aktive olan immün sistem tip 1 IFN ile inflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesini sağlar. Tip 1 IFN, interferonla uyarılan genlerin ekspresyonunu indükler, hücre içi pek çok antiviral yoluyla başlatarak viral replikasyonu azaltır (5). Coronavirüs ailesinden olan MERS-CoV enfeksiyonunda immün hücrelerden erken dönemde tip1 IFN sentezlenmesinin hastalığın prognozunu olumlu etkilediği, geciken tip 1 IFN sentezinin ise viral replikasyonun kontrol altına alınamaması nedeniyle solunum epitelinde hücresel zarar ve akciğer parankiminde ölümcül olabilecek inflamasyon ve sitokin fırtınasına zemin hazırladığı gösterilmiştir (6). SARS-CoV-1 enfeksiyonu geçiren hasta ve yaşlı farelerle yapılan çalışmalar sonucunda ise hastaların mortalite riskini arttıran sitokin fırtınasının özellikle ileri yaşla ilişkili olduğu değerlendirilmektedir (7,8). SARS-CoV-1 enfeksiyonu geçiren hastalarla yapılan retrospektif başka bir çalışmada ise sağ kalan ve kaybedilen hastalar karşılaştırılmış, kaybedilen hastalarda erken başlayan ve uzayan doğal immün cevabın olduğu ve hücresel immün cevabın bir sonucu olan antikor oluşumunun gözlenmediği, sağ kalanlarda ise antikor yanıtı olduğu görülmüştür (4). Bu durum ‘doğal immünite içinde sıkışma’ olarak değerlendirilmekte ve böylece klinik iyileşme için gereken antikorların oluşmadığı görülmektedir (4). COVID-19 enfeksiyonun immünolojisinde ise kazanılmış immün sistemle ilgili veriler yetersiz olduğundan ‘doğal immünite içinde sıkışma’ SARS-CoV-2 için henüz tanımlanamamakta ancak bulguların paralellik gösterdiği düşünülmektedir. Bu alanda çalışmalara ihtiyaç vardır (4).

Geriatride COVID-19'un Atipik Prezantasyonları

COVID-19 enfeksiyonunun en sık klinik prezantasyonları olan ateş, öksürük, halsizlik yaşlılarda sırasıyla 83%, 60% ve 38% sıklığında görülmektedir; ancak, çok sayıdaki ülkede COVID-19 taraması için hastanelerde yalnızca ateş ve öksürük sorgulanmaktadır, bu semptomlar yoksa tarama yapmaya gerek duyulmamaktadır. Oysa, yaşlılarda özellikle enfeksiyon hastalıklarının seyri sırasında her zaman ateş yanıtının olmadığı ve sık görülen enfeksiyonların (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi) bazen yalnızca laterji ve konfüzyon gibi akut mental durum değişiklikleri (deliryum) ile prezante olabileceği geriatri pratiğinde çok iyi bilinmektedir. Atipik prezantasyon olarak adlandırılan bu durumun COVID-19 seyri sırasında da görülmesi oldukça mümkün olmasına rağmen, literatürde konuyla ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak, pandemi süresince edindiğimiz tecrübelerimiz; COVID-19 enfeksiyonu dışında pnömonisi olan yaşlılarda ateş yüksekliğinden (%25-55 ateş yüksekliği görülmeyebilmektedir) ziyade mental durum değişikliğinin hastalığı saptamada belirleyici olabileceğini göstermektedir (9-12). Bu konu ile ilgili olarak, Çin'de yapılan bir çalışmada da COVID-19 tanılı yaşlı bireylerde, gençlerde tespit edildiği kadar ateş saptanmamıştır (13). Bu nedenle yaşlılarda ateş değerlendirilirken tekrarlayan oral ya da timpanik vücut sıcaklığının $>37.3^{\circ}\text{C}$ ve üzeri olması veya bazal vücut sıcaklığından $>1.1^{\circ}\text{C}$ fazla artış olması şeklinde değerlendirilmesi daha gerçekçi olacaktır. Sonuç olarak geriatrik olgularda ateş saptanmaması enfeksiyon varlığını dışlamamaktadır (14).

Mental durumdaki değişiklik basit bir dikkat dağınıklığı ve kafa karışıklığı şeklinde olabileceği gibi, ajitasyon, halüsinasyon, agregasyon gibi semptomları içeren hiperaktif deliryum ile ya da içe kapanma, sorulara tutarsız ve anlamsız cevaplar verme, yeni gelişmiş depresif semptomları içeren hipoaktif deliryum ile de prezante olabilir (15). Geriatrik hastalarda diğer atipik prezantasyonlar kilo kaybı, yorgunluk, düşmeler, başdönmesi ya da fonksiyonel kapasitede azalma şeklinde

olabilmektedir. Hastalığın her zaman klasik semptomlarla ortaya çıkmaması tanı koymayı ve uygun tedaviye başlamayı geciktirebilir ve hastalığın ciddiyeti maskelenebilir. Belki de bu nedenle, yapılan çalışmalarda atipik prezentasyonları olan yaşlı hastaların daha kötü klinik sonuçlara (örneğin daha uzun süre hastanede kalma ve daha fazla mortalite) sahip oldukları da bildirilmiştir (16). Dolayısıyla, bu süreçte, özellikle huzurevinde kalan ya da hospitalize edilen yaşlılarının en az günde 3 kez ziyaret yapılması ve sağlık çalışanlarının her vizitte ateş, solunum sayısı, oksijen saturasyonu gibi vital bulgular yanında; kognitif, beslenme, denge ve yürümesi ile fonksiyonelliğinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Yaşlılarda COVID-19 tanısının gecikmemesi için, klasik tıp modelinin basit yaklaşımlarından ziyade, geriatri biliminin kompleks ve ayrıntılı geriatrik değerlendirme yaklaşımına ihtiyaç vardır. Böylece, tüm dünyada özellikle yaşlılar için fatal seyreden COVID-19 salgınında hastalık yönetimi daha başarılı sürdürülebilecektir.

Geriatrik Hastaların Sosyal İzolasyonundaki Zorluklar

371

COVID-19 pandemisinde enfeksiyon kontrolünün sağlanması için ziyaretçi girişinin ya da grup aktivitelerinin yasaklanması ve ortak kullanım alanlarının minimize edilmesi gibi artık herkes tarafından çok iyi bilinen önlemler hemen alınmalıdır. Ancak, huzurevindeki ya da hospitalize edilen yaşlılarda sosyal izolasyonun sağlanması her zaman çok kolay olmamaktadır. Kognitif yetersizliği olan hastalar, maske takma gibi koruma prosedürlerini hatırlamakta veya kendilerine verilen bilgileri anlamakta ve yerine getirmede zorluk çekebilirler. Bu nedenle, karantina önlemlerine tam anlamıyla uyamamak, onları daha yüksek enfeksiyon riskine maruz bırakabilir. Sosyal izolasyon olumsuz sonuçlara da sebep neden olabilir. Hem kognitif ve emosyonel faydaları için, hem de sarkopeni ve dinapeni gelişimini önlemek için biz geriatristler sürekli sosyal ve fiziksel aktiviteleri önerirken, pandemi süresince sosyal izolasyon salgının kontrol altına alınmasındaki en önemli basamak olarak ortaya çıkmıştır. Oysa uzun süreli sosyal

izolasyon, çok sayıda komorbid hastalığı ve disabilitesi olan yaşlılarda düşme riskini ve buna bağlı yaralanmaları arttırabilmektedir (17). Diğer yandan, yaşlılarda sık görülen delirium, demans ya da demansa bağlı davranış bozuklukları, inkontinans gibi sebeplerle uzunca bir süre tek bir odada izole edebilmek her zaman çok kolay olmayabilir (17). Damar yolu ya da vital bulguların takibi gibi restriksiyon gerektiren uygulamalar hastalarda delirium gelişimini ve davranış bozukluklarını agra ve edebilir; tedavinin uygulanmasını güçleştirebilir. Bu nedenle, geriatri perspektifiyle bu hastalara yaklaşım oldukça önemlidir. Sosyal izolasyonu sağlamaya çalışırken, telekomünikasyon ve geroteknolojinin yardımıyla olabildiğince hastaların aile üyeleri ve sevdikleriyle iletişimi sağlanmalıdır. Hastanın eğer yapabilecekse, oda içinde solunum egzersizleri ve fiziksel aktivitelerini yapabilmesi için eğitim verilmeli ve destek olunmalıdır. Düşme ya da deliryuma sebep olabilecek tüm faktörler tek tek gözden geçirilmeli, gereksiz restriksiyonlardan kaçınılmalı, uygulanan tedavi ve müdahaleler basitleştirilmelidir.

Geriatrik Hastada Farmakolojik tedavinin uygulanmasındaki zorluklar

COVID-19 tedavisinde ülkemizde ve pek çok ülkede başlanan hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Geriatrik hastalarda kardiyak komorbiditeler, elektrolit bozuklukları ve QT'yi uzatan başka bir ilaç kullanma, bu riski daha da arttırmaktadır (18). Polifarmasi, uygunsuz ilaç kullanımı ve ilaç-ilac etkileşimleri yaşlılarda çok daha fazla görülmektedir. Üstelik, kullanılan ilaçların başında antipsikotikler, anti-demans, anti-depresanlar ve antihipertansif ilaçlar gibi QT mesafesini uzatan ve aritmiye meyil oluşturan ilaçlar gelmektedir (19). Bu nedenle, yaşlılarda COVID-19 tedavisine başlamadan önce ya da tedavi sırasında hastaların ilaçları ve olası ilaç etkileşimleri gözden geçirilmelidir. Hastalık süresince yaşlıların yaşayabileceği ölüm korkusu, depresif semptomlar ya da deliryumun tedavisinde kullanılan benzodiyapezin ve psikotrop

ilaçların kardiyak yan etkilere ya da düşmeye sebep olabilmesinden dolayı, bu ilaçların “start low, go slow” ilkesiyle kullanılması önemlidir. Tüm bu tedaviler uygulanırken, yaşlılarda enfeksiyonlara sıklıkla eşlik eden iştahsızlık ve gelişebilecek malnutrisyon da gözden kaçmamalı; nutrisyon tedavisi de erkenden planlanmalıdır.

Kaynaklar

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020.
- 2) Miller EJ., Helena M. Linge HM. Age-Related Changes in Immunological and Physiological Responses Following Pulmonary Challenge. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18:1294
- 3) DM. Boe, LA. Boule, EJ. Kovacs. Innate immune responses in the ageing lung. *Clin Exp Immunol.* 2017 Jan;187(1):16-25.
- 4) Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience.* 2020 Apr 10.
- 5) Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:513–45
- 6) Channappanavar R, Fehr AR, Zheng J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019;130:3625–39
- 7) Rockx B, Baas T, Zornetzer GA, et al. Early upregulation of acute respiratory distress syndrome-associated cytokines promotes lethal disease in an aged-mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol.* 2009;83:7062–74.
- 8) Huang KJ, Su IJ, Theron M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol.* 2005;75:185–94.
- 9) Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157(13):1453–9.

- 10) Berk SL. Bacterial pneumonia in the elderly: the observations of Sir William Osler in retrospect. *J Am Geriatr Soc* 1984;32(9):683-5.
- 11) Marrie TJ, Haldane EV, Faulkner RS, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Is it different in the elderly? *J Am Geriatr Soc* 1985; 33(10):671-80.
- 12) Zalacain R, Torres A, Celis R, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003;21(2):294-302.
- 13) Kai Liu, Ying Chen, Ruzheng Lin, et al. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients, *Journal of Infection*. 2020, March 11.).
- 14) Isik AT, Geriatrik Olgularda COVID-19: Göz Ardı Edilmemesi Gereken Konular. *Journal of Geriatric Science* 2020; 3 (1): 1-2.
- 15) Soysal P, Isik AT. Hypoactive delirium caused by pulmonary embolus in an elderly adult. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Mar;62(3):586-7.
- 16) Hofman MR, van den Hanenberg F, Sierevelt IN, Tulner CR. Elderly patients with an atypical presentation of illness in the emergency department. *Neth J Med*. 2017;75(6):241-246.
- 17) Hofmann H1, Hahn S. Characteristics of nursing home residents and physical restraint: a systematic literature review. *J Clin Nurs*. 2014 Nov;23(21-22):3012-24.
- 18) Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ et al. Guidance On Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol*. 2020 Apr 8. pii: S0828-282X(20)30325-1. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.003.
- 19) Shah AA, Aftab A, Coverdale J. QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? *J Psychiatr Pract*. 2014 May; 20(3):196-206.

COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA TRAVMA HASTASINA YAKLAŞIM

Prof. Dr. İbrahim TUNCAY, Uzm. Dr. Mehmet Anıl PULATKAN

*Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Giriş

Çin'in Wuhan kentinden çıkan, Aralık 2019 sonlarına doğru bütün dünyaya yayılan ve Dünya Sağlık Örgütü'nün(DSÖ) Mart 2020'de kıtalararası salgın hastalık olarak ilan ettiği COVID-19 yıkıcı ve mortal seyreden (% 1,4), akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARSCoV-2) neden olduğu patolojiden daha virülan bir hastalıktır.¹ SARSCoV-2'nin aksine, COVID-19, özellikle inkübasyon veya prodromal dönemde daha bulaşıcıdır.^{2,3}

Sağlık çalışanlarının bulaşıcı enfeksiyon ajanlarına maruz kalma riski meslekleri gereği geçmişten beri normal popülasyona göre daha fazladır. Asemptomatik olarak da gözlenebilen COVID-19, sağlık çalışanları arasında ve sağlık çalışanından COVID-19'u olmayan başka bir hastaya bulaşa neden olabilmektedir.⁴ Bu durum sağlık çalışanlarının korunmasını daha gerekli kılmaktadır.

Pandemi sırasında COVID-19 hastalarına gerek servis gerek yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) daha fazla bakım sağlanması amacıyla elektif cerrahiler çoğu dünya ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de pandemi sonrası zamana ertelenmiş ve bu durum DSÖ tarafınca da tavsiye edilmiştir.⁵ Bununla birlikte, travma cerrahisi, akut batın ve acil endoskopiler gibi acil cerrahi gerektiren durumların geciktirilmesi uygun değildir. Vücut sıvıları ile de bulaşması mümkün olan bu virustan sağlık personelinin ve hastanın korunması için özel önlemler alınmalıdır.

Pandemide Ortopedik Travma

COVID-19 vakalarının süpermarketler ve toplu taşıma alanlarında olduğu gibi hastaneler ve hastanelere yakın temasta bulunan birey grupları içinde de kümелendiği bildirilmiştir.² Bu nedenle başvuru anında klasik ortopedik travma hastasına yaklaşımdan farklı olarak hem kırık hem de COVID-19 enfeksiyonu açısından düşünerek en uygun ve iyi tıbbi uygulamalar yapılmalıdır. Ortopedik travma cerrahisi sonrası özellikle alt ekstremitte kırığı olan; ayağa kalkıp, mobilize olma ihtimali olmayan hastaların akciğer enfeksiyonuna duyarlı oldukları bilinmektedir. Kalça kırığı cerrahi tedavisinden sonra hastaların %4.9'unda postoperatif akciğer komplikasyonlarının meydana geldiği bildirilmiştir.⁶ Mobilizasyonu engelleyen ve cerrahi gerektiren kırığı olan hastaların hastaneye yatmaları bu popülasyonu COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı hale getirmektedir. Aynı zamanda kalça kırığı olan hastaların çoğunun yaşlı, nispeten fiziksel olarak zayıf durumda olması ve hipertansiyon, diyabet veya kalp hastalığı gibi altta yatan hastalıkların bulunması bu hastaları COVID-19 açısından daha riskli hale getirmektedir.⁴ Bu tür hastalara genellikle mümkün olan en kısa sürede cerrahi tedavi uygulanması tavsiye edilir. Bu yaklaşım sadece kırık iyileşmesini teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda mobilizasyonu kolaylaştırırken akciğer enfeksiyonu ve derin ven trombozu (DVT) gibi çeşitli komplikasyonları da azaltır.⁷ Cerrahi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda bu hastaların 8 ila 12 hafta boyunca ağrı ve traksiyon kullanımı nedeniyle yatakta mobilize edilemeden kalmasının mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Kırık hastalarında cerrahi tedavi ile ilişkili stresin bir dizi oksidatif stres yanıtı ve aşırı enflamasyonu tetikleyebileceği gösterilmiştir.⁸ Bu reaksiyonlar enflamatuar faktörlerin ekspresyonunu düzenler, hastaların bağışıklığını azaltır ve pnömoni olasılığını artırır.⁹

Açık kırığı veya ağır ekstremitte yaralanması nedeniyle acil cerrahi gereksinimi olan COVID-19 hastalarındaki semptomların izole COVID-19'lu hastalara benzer olduğu gösterilmiştir. Kırığı olan

hastaların laboratuvar testlerinde lenfopeninin görülme olasılığının daha yüksek olduğu, medyan nötrofil sayısı ve D-dimer'in daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Venöz tromboembolik olayların %50-70'inin medikal hastalarda meydana geldiği bilinmektedir. Hastanede yatan ve tromboemboli profilaksisi yapılmayan medikal hastaların yaklaşık %10- 40'ında yatmakta oldukları süre içinde DVT oluşmaktadır.¹¹ SARS-CoV-2 ve COVID-19 enfeksiyonda travmadan bağımsız olarak sitokin fırtınası, endotel hasarı, D-dimer yüksekliği nedeniyle mikrotrombüslerin oluştuğu ve emboliye neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle mobilize olamayan COVID-19'lu hastalara tromboemboli profilaksisi kullanması elzemdir.¹²

COVID-19 hastalarının yüksek mortalitesi göz önüne alındığında tedavi planı hem kırık hem de COVID-19 açısından dikkatlice önceden yapılmalıdır. Ayrıca kırığı olan hastaların cerrahi tedaviden sonra durumlarının hızlı şekilde bozulması olasılığı nedeniyle bu tür hastalara özellikle dikkat edilmeli ve ameliyattan önce tekrar düşünülmelidir. Yaşlı hasta grubundaki distal radius kırığı gibi travma hastaları mümkün olduğunca konservatif tedavi ile takip edilmelidir. Cerrahi gereksinimi teyit etmek ve alternatif olarak konservatif tedavi ihtimali durumunda endikasyon iki cerrah tarafınca gözden geçirilmelidir.¹³

Ameliyat Öncesi

Avrupa Travma ve Acil Cerrahi Derneği'nin (ESTES) önerisine göre bütün acil cerrahi hastalarına mevcut kaynaklar izin veriyorsa ameliyattan önce viral nükleik asit gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) SARS-CoV-2 testi yapılmalıdır. Ancak testin sonuçlanmasındaki gecikmeler cerrahi zaman yönetimini etkileyebilmektedir. COVID-19 ile uyumlu semptom ve radyolojik bulguları olmayan, RT-PCR testi negatif olan hastalar standart ameliyathane önlemleri alınarak ameliyathaneye yönlendirilebilir. Bu sayede mevcut kaynakların korunmasına dikkat edilebilir. Acil servise

başvurmadan önce test yaptırmamış ve testin sonucunu bekleyemeyecek kadar acil müdahale gereken, COVID-19 semptomları olan hastalara, akciğer röntgeni ve/veya BT'si çekilmelidir. Bu hastaların COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili bilateral interstisyel pnömoni (periferik buzlu cam konsolidasyonları) bulguları olup olmadığı saptanmalıdır.¹³

Semptomatik travma ve acil cerrahi hastaları için COVID-19 kılavuzları göz önünde bulundurulmalı ve ameliyathaneye zamanında gönderilmelidir. Zaman izin verirse p-POSSUM, POTTER ve NELA gibi ameliyat öncesi risk sınıflandırması araçları ile prognoz ve uygun bakım hedefleri ile ilgili fikir sahibi olunabilir.¹⁴

COVID-19 hastaları için bir veya daha fazla ameliyathane ayrılmalı ve ayrılan ameliyathaneler negatif basınçlı hava akışına uygun olmalıdır. Yüksek frekanslı hava değişimi (≥ 25 devir / saat) tercih edilmeli ve doğrusal hava akımını sağlamak için ameliyathane kapıları her zaman kapalı olmalıdır. Ameliyathane içindeki anestezi arabası, koter, laparoskopik kule, masalar ve gerekli tüm ekipmanların kullanımı COVID-19 hastalarına sınırlandırılmalıdır. Bütün dökümantasyon işlemleri hasta ameliyathaneye alınmadan bitirilmeli ve ameliyathanede yapılmamalıdır. Hastalar ameliyat öncesi bekleme ve derlenme odasına alınmadan doğrudan ameliyathaneye taşınmalıdır. Hasta entübe edilmiyorsa mutlaka cerrahi maske takmalıdır.¹³

Hasta Değerlendirme

COVID-19 hastalığı olan travma hastaların semptomları izole COVID-19 hastalığındaki gibi çeşitlidir; öksürük, yorgunluk ve ateş ana belirtilerdir bunun yanında hasta asemptomatik olabilir. Bu nedenle bütün travma hastalarına COVID-19'lu hasta gibi yaklaşmak esastır. Wuhan'da COVID-19 ile enfekte ortopedik cerrahlar ile ilgili sekiz hastanede yapılan insidans çalışmasında hastalık daha yaygın hale gelmeden %1.5-20.7 enfekte vaka bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu (% 77.5) pandeminin ön hatları olarak kabul edilmeyen genel servis ve ameliyathanede çalışmıştır. Bu durum Wuhan'daki cerrahlar arasında

enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleri hakkında bilginin sınırlı olması, yüksek derecede bulaşıcı hastalıklarla başa çıkma deneyiminin çok az veya hiç olmaması ve farkındalık eksikliğinden kaynaklanabilir.¹⁵

Sağlık sisteminin sürdürülebilirliğini korumak için sağlık çalışanlarının korunması elzemdir. Bu nedenle travma hastasına yaklaşırken gerekli önlemler alınmalı, kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanılmalıdır.

Kişisel Koruyucu Ekipman

KKE cerrahi müdahale öncesi ameliyathanenin kapısında hazır olmalı ve ameliyathaneye girilmeden kullanılmalıdır. Değişik KKE'ler mevcut olsa da cerrahi sırasında giyilmesi gerekli temel ekipmanlar aşağıdaki gibi özetlenebilir (Tablo 1). Geleneksel cerrahi maskenin ortamda aerosol varsa koruma sağlamadığı bilinmektedir. N95 veya FFP2 / FFP3 tipi maskeler cerrahın kendisini koruması için gereklidir. Cerrah, teknisyen ve cerrahi asistanları operasyon sırasında maske değişimini gerektirebilecek durumları ve etrafı kontamine etme riskini sınırlamak için N95 / FFP3 maskesi üzerine ek bir cerrahi maske takmalıdır. İdeal olarak iki maske üzerinde tam bir yüz siperi kullanılmalıdır. Anestezi uzmanları varsa entübasyonlar için N-93 / FFP3 maskeleri kullanabilir.¹³

379

Acil Cerrahide Kullanılması Gereken Kişisel Koruyucu Ekipman Listesi

Tek kullanımlık Cerrahi Bone
Tek kullanımlık koruyucu üniforma (tulum)
Steril edilebilir lastik çizme
Koruyucu tıbbi maske (N-95/ FFP2/FFP3)
Cerrahi maske
Koruyucu gözlük
Tüm yüz siperi
Tek kullanımlık steril cerrahi önlük
2 çift lateks eldiven

Cerrahi sırasında uzun saçlı tüm personelin saçlarını bonenin altına toplaması ve sakalı varsa maskenin rahat oturması için sakalının kesilmesi önerilir. Tek kullanımlık cerrahi boneler tavsiye edilir, kişisel kumaş yeniden kullanılabilir boneler önerilmez ve kullanılırsa her kullanım sonrası yıkanmalı ve dezenfekte edilmelidir.

Kullanılan terlikler deliksiz olmalı, tüm ayağı örtmelidir ve mümkünse steril edilebilir lastik çizme giyilmelidir. Tüm bu hazırlıklardan sonra standart tek kullanımlık steril cerrahi önlükler giyilmelidir. Ameliyat sırasında her iki ele çift eldiven giyilmelidir ve alt eldivenin alkolle yıkanması tavsiye edilmektedir. Ameliyat öncesi ve sonrası kıyafetler sırası ile giyilmeli ve çıkarılmalıdır. Bu sırada sağlık personeli daha dikkatli olmalı ve COVID-19 enfeksiyonundan kaçınmak için daha fazla önlem almalıdır. Bütün bu önlemler alınırken müdahalenin gecikmesi engellenmeli ve kalitesini korumaya dikkat edilmelidir.

Ameliyat Sırasında

Pandemi sırasındaki acil cerrahi müdahaleden başarı, cerrahi müdahalenin süresinin kısaltılması ve optimum cerrahi sonuçların elde edilmesi ile sağlanabilir. Cerrahide tek kullanım alternatifleri olan alet ve malzemeler kullanılmalıdır. Acil travma cerrahisi için yönetim endikasyonları ve tedavi prensipleri pandemik olmayan durumlarla aynıdır.¹⁰

Cerrahi prosedür tercihen deneyimli bir cerrah tarafından yapılmalıdır. Bu durumu eğitim amacıyla kullanmaktan kaçınmak tavsiye edilmektedir. Cerrahi sırasında salonda en az sayıda sağlık personeli bulunmalıdır. Ameliyattan önce cerrahide gerekecek bütün malzemeler salonda olmalı, ameliyathane kapısının açılması mümkün olduğunca engellenmeli ve ameliyathanenin iki kapısı varsa bunların birisi kullanılmalıdır. Aerosollere maruziyeti sınırlamak için elektrokoter, lazer veya ultrasonik bistüri gerektiren tüm durumlarda aspiratör veya filtrasyon cihazı kullanılmalıdır.¹⁶ Ameliyat sırasında standart steril tekniklerden ödün verilmemelidir.

Ameliyat Sonrası

Hastalar ameliyat sonrası ameliyathane dışındaki uygun birime taşınana kadar COVID-19 ameliyathanesinde derlenmeli ve derlenme odasına götürülmemelidir. Maskeler ve tek kullanımlık KKE'ler, standart takım çıkarma tekniği ve sırasına uygun olarak çıkarılmalı, bu sırada daha fazla dikkatli olarak olunmalı ve ameliyathanedeki kapaklı bir çöp kutusuna atılmalıdır. Tüm ameliyat personeli üst çıkardıktan hemen sonra elini yıkamalıdır. Ameliyat ekibi her vakanın hemen ardından formasını değiştirmelidir. Hasta transfer personeli transfer öncesi maskesini çıkarmadan sadece elbise ve eldivenleri değiştirmeli, transfer sonrasında maskesini değiştirmelidir.^{13,16}

Sonuç

Cerrahlar COVID-19 salgını sırasında yüksek standartta bakım gerektiren cerrahi hastalarının yönetimini sağlamalıdır. Bunun yanında semptomatik hastalarda cerrahi tedavi mümkünse ertelenmelidir. Acil cerrahi prosedür gerekliyse (hayatı tehdit eden durum, yüksek riskli hasta, hemodinamik bozulma veya şok), cerrah ameliyathanedeki güvenlik önlemlerinin uygulanmasını denetlemelidir. Eğitimli personel, yeterli araç ve ekipmanların kullanılması kontaminasyon riskinin azaltılmasında önemlidir. Sonuç olarak her cerrahi endikasyonun vaka bazında dikkatle değerlendirilmesi önerilmektedir.

Referanslar

- 1) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. Epub 2020 Feb 28.
- 2) Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019- nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):970-1. Epub 2020 Jan 30.
- 3) Heymann DL, Shindo N; WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19:what is next for public health? *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):542-5. Epub 2020 Feb 13.
- 4) Lizaaur-Utrilla A, Lopez-Prats FA. Hip attack for hip fractures: is ultra-early surgery necessary? *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):661-2. Epub 2020 Feb 9
- 5) SAGES COVID-19/Coronavirus announcements. <https://www.sages.org/category/COVID-19/>. Accessed 30 Mar 2020.
- 6) Lv H, Yin P, Long A, Gao Y, Zhao Z, Li J, Zhang L, Zhang L, Tang P. Clinical characteristics and risk factors of postoperative pneumonia after hip fracture surgery: a prospective cohort study. *Osteoporos Int*. 2016 Oct;27(10):3001-9. Epub 2016 May 30.
- 7) Ravi B, Pincus D, Wasserstein D, Govindarajan A, Huang A, Austin PC, et al. Association of overlapping surgery with increased risk for complications following hip surgery: a population-based, matched cohort study. *JAMA Intern Med*. 2018 Jan 1;178(1):75-83.
- 8) Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Vatanparast H, Kengne AP. The association between dietary inflammatory properties and bone mineral density and risk of fracture in US adults. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Nov;71(11):1273-7. Epub 2017 Oct 11.
- 9) Zhang P, Xia G, Dai L, Cheng Y, Wang Z. Laryngoscope-assisted and cotton ball wiping methods in prevention of oral and pulmonary infection in patients receiving mechanical ventilation and the influence on hypersensitive C-reactive protein and procalcitonin. *Exp Ther Med*. 2019 Jul;18(1):531-6. Epub 2019 May 24.

- 10) Mi B, Chen L, Xiong Y, Xue H, Zhou W, Liu G. Characteristics and Early Prognosis of COVID-19 Infection in Fracture Patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 Apr 1. doi: 10.2106/JBJS.20.00390.
- 11) Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-55.
- 12) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.*
- 13) Coimbra R, Edwards S, Kurihara H, et al. European Society of Trauma and Emergency Surgery (ESTES) recommendations for trauma and emergency surgery preparation during times of COVID-19 infection. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;10.1007/s00068-020-01364-7. doi:10.1007/s00068-020-01364-7
- 14) Bertsimas D, Dunn J, Velmahos G, Kaafarani H. Surgical risk is not linear. *Ann Surg.* 2018;268:574–83
- 15) Guo X, Wang J, Hu D, et al. Survey of COVID-19 Disease Among Orthopaedic Surgeons in Wuhan, People's Republic of China [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;e20.00417. doi:10.2106/JBJS.20.00417
- 16) Kurihara H, Bisagni P, Faccincani R, Zago M. COVID-19 outbreak in Northern Italy: viewpoint of the Milan Area Surgical Community. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020 (in press)

COVID-19 PANDEMİSİNDE PALYATİF BAKIM

Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA, Uzm. Dr. Abdüsselam ŞEKERCİ

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye*

GİRİŞ

Koronavirüsler, solunum yollarında, sindirim ve merkezi sinir sistemlerinde hastalıklara neden olarak insan sağlığını tehdit eden zarflı RNA virüsleridir. Aralık 2019'da, nedeni bilinmeyen pnömonisi olan bir grup hastada etkenin, daha önce keşfedilmemiş bir betakoronavirüs olduğu saptanmıştır. MERS-CoV ve SARS-CoV'den farklı olan bu virüs 2019-nCoV olarak adlandırılıp koronavirüs ailesinin 7. üyesi olarak tanımlanmıştır.¹ 2019-nCoV ismi daha sonra Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından SARS-CoV-2 (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Korona Virüsü 2) olarak değiştirilmiştir.² Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS-COV-2 virüsünün yol açtığı hastalığa ise 2019 koronovirüs hastalığı anlamını taşıyan COVID-19 denilmiştir.³ SARS-CoV-2, ACE-2 (anjyotensin dönüştürücü enzim 2) reseptörünü kullanmaktadır. Klinikte ateş, öksürük, göğüs ağrısı, dispne ve nefes almada zorluk izlenmektedir.⁴

COVID-19 halihazırda dünya genelinde 7 milyondan fazla kişiyi etkilemiştir. En fazla etkilediği ülke ABD'dir, takiben Brezilya, Rusya, İspanya, İngiltere, İtalya, Fransa, Almanya ve Hindistan gelmektedir. COVID-19, DSÖ tarafından 30 Ocak 2020 tarihinde uluslararası halk sağlığı acil durumu ilan edilmiş, daha sonra da pandemi olarak nitelendirilmiştir.⁵

Palyatif bakım, ilerleyici hastalığı olan hasta ve yakını ile ilgilenen, başta ağrı olmak üzere oluşan semptomlara destek veren bir süreçtir. Fiziksel, psikolojik, sosyal ve manevi gereksinimlerin karşılanması yoluyla acı

çekmenin önlenmesi ve hafifletilmesine yönelik uygulamaların yer aldığı, ilerleyici hastalığın tanısı konulduğu andan itibaren başlayan ve ölümden sonrasını da kapsayan bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım koordineli ve multidisipliner bir ekip çalışmasını gerektirir.⁶

Palyatif bakım alan kişiler, altta yatan hastalıkları, aldıkları tedaviler (immünsupresif vb), ihtiyaç duydukları destek teknolojileri ve kullanılan invazif araçlar nedeniyle enfeksiyon açısından yüksek risk altındadırlar ve en kırılgan hasta grubunu oluşturmaktadırlar. Biz bu yazıda hem palyatif bakım hizmetlerinin COVID -19 pandemisinden nasıl etkilendiğine, hem de palyatif bakım ihtiyacı olan COVID-19 hastalarına yaklaşımın genel ilkelerine kısaca değineceğiz.

Sağlık hizmetinin önemli bir bileşeni olan palyatif bakımın pandemi dönemlerinde de yürütülmesi gerekmektedir. Salgın hastalıkların varlığında palyatif bakım önemini kaybetmemekte, tersine bir çok işlevi yerine getirmektedir. Hastaların semptomlarının kontrolüne katkıda bulunur, ayrıca hastalar, bakıcılar ve sağlık profesyonelleri için psikolojik destek sağlar, hastaların triyajına destek olur. Bu nedenle bulaşıcı hastalık dönemlerinde de hastaların yönetimi, mümkün olduğunca bütüncül yaklaşım ile sağlanmaya çalışılmalıdır.⁷

Koronavirüs (SARS-CoV-2) ile enfeksiyon riski tüm bireyler için söz konusu olmakla birlikte, multimorbiditesi olan yaşlı hastalarda genellikle daha ağır ve ölümcül seyretmektedir. Hastaneye yatma ve yoğun bakıma rağmen, bu gruptaki mortalite oldukça yüksektir.⁸ COVID-19 ile enfekte olmaları durumunda bu hastalar için tercih edilebilecek klinik yaklaşımlar şunlardır:⁹

- Hastalık seyri iyi olursa rutin bakımlarına devam edilir.
- Birkaç günlük gecikmeyle ortaya çıkabilecek ciddi bir seyir gösterirlerse, takip eden doktor, hastaneye transfer için tıbbi endikasyona karar verir.
- Palyatif bakıma karar verilirse, bunun bir hastane ortamında mı yoksa bakımevinde mi yapılacağına karar verilmesi gerekir. Bu kararı etkileyen hususlar:

- Hastaların semptomlarının ciddiyeti ve ek bakım ihtiyaçları
- Bakım evinin veya ayakta bakım hizmetlerinin, nitelikli palyatif bakım sunma kapasitesi (hemşire var mı? mobil palyatif bakım ekibi desteği mevcut mu?)
- Palyatif bakım ünitesi yataklarının hastaların izolasyonunu sağlayacak şekilde düzenlenmesi
- Hastanın talebi

KORUYUCU ÖNLEMLER

Pandemi sürecinde palyatif bakım ünitelerinde hasta yakınları ve sağlık çalışanları tarafından unutulmaması gereken en öncelikli husus, tüm ortamlarda kişisel koruyucu ekipmanların uygun şekilde kullanılarak enfeksiyondan korunmaya çalışmak ve yayılmasına sebep olmamaktır.¹⁰

Tıbbi personel nispeten yüksek bir enfeksiyon riskine maruz kalmaktadır. Bu nedenle, standart çalışma prosedürlerine göre hastaların ve sağlık görevlilerinin çapraz enfeksiyondan korumak için uygun stratejilere ihtiyacı vardır. Ayrıca hasta ve yakınlarının kendilerini yalnız, terk edilmiş hissine kapılmasını engellemek gerekir.¹¹ Hasta ve sağlık çalışanlarında kaygı ve yas süreçlerini yönetmede palyatif bakım ekibi tecrübelidir ve bu yönü ile hem hastanede çalışan sağlık çalışanlarına hem de hasta ve yakınlarına destek olabilir.¹²

PANDEMİ DÖNEMİNDE PALYATİF BAKIM GENEL İLKELERİ

COVID-19 hakkında şimdiye kadar oluşan klinik deneyime dayanarak, pandemi döneminde palyatif bakım ile ilgili genel ilkeler şu şekilde sıralanabilir:⁹

- 1) Tüm COVID-19 hastaları -gerektiğinde- palyatif bakıma erişebilmelidir.

COVID-19'dan ölmesi muhtemel tüm hastalar için yüksek kalitede palyatif bakım sağlamak etik bir zorunluluktur.

- 2) Özellikle bakım evlerinde hastaların bakım hedefleri netleştirilerek triyaj tartışmaları önlenmelidir.
- 3) Kompleks triyaj kararları alınırken palyatif bakım uzmanı da bulunmalıdır.
- 4) Karmaşık triyaj kararları asla tek bir kişiye dayanmamalı, interdisipliner ekip (örn. yoğun bakım uzmanı, dahiliye uzmanı ve palyatif bakım uzmanı) tarafından karar verilmelidir.
- 5) Hastalara, yakınlarına ve sağlık profesyonellerine psikososyal ve manevi açıdan destek verilmelidir.

Pandemi sürecinde palyatif bakım hakkındaki bu genel bilgilerden sonra, özellikli bir grup olan ve palyatif bakım gerektiren hastaların önemli bir kısmını oluşturan kanser hastalarının bu dönemdeki takip ve tedavilerinin nasıl olması gerektiğine ayrıca değinmek yararlı olacaktır.

COVID-19 PANDEMİSİNDE KANSER HASTALARININ YÖNETİMİ

388

COVID-19'a yakalanan kanserli hastalar ve yakınlarında büyük bir korku ve üzüntü olmaktadır. Bu noktada palyatif bakım ekibi komplikasyonlar, bakım hedefleri ve semptom yönetiminde rehberlik etmeli ve ulusal yönergelerle göre planlama yapmalıdır.

COVID-19 pandemisinde kanser hastalarının nasıl yönetileceğini ve hangi hususlara öncelik verilmesi gerektiğini belirleyen bir rehber olan Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) önerileri şunlardır:¹³

Temel İlkeler

- 1) Onkoloji hastalarının şiddetli yakınmaları hafifletilmeli ve kansere bağlı ciddi akut komplikasyonlar tedavi edilmelidir.
- 2) Hastaların şikayetlerinin birçoğu telefon görüşmeleri ile yönetilebilir.
- 3) Palyatif bakım ihtiyacı fazla olan hastalara -mümkünse- evde bakım hizmetleri düzenlenmelidir.

Öncelikli Durumlar

Kansere bağlı ciddi komplikasyonlar olan -aşağıda belirtilen- durumlarda hastanın onkoloji tarafından **acil** olarak değerlendirilmesi gerekmektedir:

- 1) Spinal kord basısı
- 2) Patolojik kırıklar ve beklenen kırıklar
- 3) Gastrointestinal obstrüksiyonlar: üst, alt ve biliyer
- 4) Bulantı
- 5) Kusma
- 6) Akut obstrüktif böbrek yetmezliği
- 7) Şiddetli dispne
- 8) Tromboz ve pulmoner emboli
- 9) Derin anemi
- 10) Ağır trombositopeni
- 11) Efüzyonlar: semptomatik plevral efüzyon, perikardiyal tamponad, gergin asit
- 12) Superior vena kava obstrüksiyonu
- 13) Beyin metastazı; özellikle nöbetler, fokal nörolojik defisitler, bilişsel bozukluklar ile komplike ise
- 14) Deliryum
- 15) Terminal dönmede, evdeki/ayaktan tedavilerle yeterince kontrol edilmeyen şiddetli refrakter semptomlar

Tedavi için Pratik Öneriler

- 1) Semptomatik tedavi için analjeziklere veya diğer ilaçlara ihtiyaç duyulursa, hastaların yeterli kaynağı/ilacı olduğundan emin olunmalı.
- 2) Palyatif bakım ihtiyacı fazla olan hastalar proaktif olarak izlenmeli (bu görev, hemşirelik ekibine devredilebilir).
- 3) Kemik metastazı veya kord kompresyonu için palyatif RT gerektiğinde, tek fraksiyonlu tedavi kullanılmalıdır (klinik olarak uygun görülürse).

- 4) Hastalığı çok ilerlemiş olan vakalar, mümkün olduğunca evde tedavi edilmeli.
- 5) Sık sık plevral efüzyon veya asit drenajına ihtiyaç duyan hastalar için kalıcı kateter drenaj sistemleri (PleurX gibi) kullanılmalıdır.

COVID-19 VE PALYATİF BAKIM

COVID-19 pandemisi sürecinde hastalarla ilgili iki ayrı yaklaşımı planlamak gerekmektedir:

1. COVID-19 nedeniyle palyatif bakıma ihtiyaç duyan hastaların yönetimi

2. Diğer nedenlerle yatmakta olan palyatif hastalarının sevk ve idaresi

Hastaların yaşamlarının son dönemlerinde destek için –mümkün olan her durumda- palyatif bakım ekibiyle irtibat kurulmalıdır. Hastanın semptomlarının ne zaman arttığı, durumunun ne zaman kötüleştiği bilinmeli; ayrıca hastanın genel durumu, beklenen seyri ve ihtiyaç duyulacak diğer profesyoneller tespit edilmelidir. COVID-19 enfeksiyonuna ek olarak var olan fiziksel veya zihinsel hastalığın durumu, kötüleşme varsa neden olduğu belirlenmelidir. Yaşamlarının son döneminde hastaların istekleri sorulmalı ve bunlar için en uygun zaman ya da koşullar hakkında hasta ve/veya ailesi ile görüşülmelidir. Görüşmeyi kolaylaştırmak için görüntülü konferans veya telefon kullanılabilir. Hasta veya ailesi tarafından istenen gerekli bilgiler verilir. Mümkünse hastayla, gerektiğinde de akrabalarıyla ve arkadaşlarıyla ortak olarak, hastanın son dönemindeki ihtiyaçları ve tercihleri; sosyal, psikolojik ve ruhsal ihtiyaçları, istekleri ve fiziksel bakımı hassasiyetle değerlendirilir. Bu zorlu süreçte aile bireylerine yas için de destek sağlanmalıdır. Bireysel inançlara saygı gösterilmeli ve onların gereksinimlerini karşılamak için adımlar atılmalıdır. Hastanın yakınları ve bakıcılar, ölümden sonra ne yapılacağı hakkında bilgilendirilmelidir.¹⁴

Palyatif bakımın hastalara sağladığı yararlar uzun süredir bilinmektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), ileri kanser

teşhisi konan herkesin teşhis edildikten sonraki 8 hafta içinde palyatif bakım ekibi tarafından görülmesini önermektedir. Bununla birlikte, bu salgının ortasında bu kural nasıl uygulanmalı, alınan risklere değer mi konusu güncel olarak tartışılmaktadır. Burada hastaları 3 gruba ayırmak gerekir: poliklinik hastaları, COVID-19 pozitif hastalar ve COVID-19 negatif hastalar.

Pandemi döneminde temel hedef, hastaneye yatışları önlemek olmalıdır. Bunu sağlamak için evdeki gereksinimler belirlenmeli, hastalara ve bakıcılarına eğitim verilerek güven duyguları pekiştirilmelidir. Ayaktan hastalar için opioid reçeteleri söz konusu olduğunda, teletıp kullanılabilir. Hastaların ihtiyaç duydukları analjezikleri alması sağlanmalıdır. Fiziksel mesafeye karşı hasta veya bakıcı güvensizliği varsa, klinisyenler güvenilir profesyonellerle iletişim kurmalı, korkuları ve endişeleri gidermeli ve aileleri bilgilendirmelidir.

COVID-19 pozitif hastalarda izlenecek yol ve hastanenin genel işleyişi, yoğun bakım birimleri ve enfeksiyon kliniği ekipleri ile değerlendirilerek planlanmalıdır. Birçok klinisyen fazla sayıda COVID pozitif hastalara ve aşırı viral yüke maruz kalabilir, bu nedenle onkoloji palyatif bakım ekibinin yoğun bakım ve enfeksiyon hastalıkları ekipleriyle günlük check-in gerçekleştirmesi çok önemlidir. Ek olarak, palyatif bakım birimleri terminal dönem hastaları devralabilir.¹⁵

İngiltere’de yapılan bir çalışmada palyatif bakımda COVID-19 hastalarında ortalama yaş 81 (48-96), kaydedilen ölüm sayısı 36 olup çoğunlukla (% 75) hastaların kendi evlerinde bakılırken ex olduğu görülmüştür. Tüm hastalarda önemli komorbid hastalıklar bulunduğu görülmüş ve bu sayı, hasta başına ortalama 4 olarak tespit edilmiştir. Komorbidite olarak bu hastaların 13’ünde diyabet, 14’ünde iskemik kalp hastalığı, 12’sinde hipertansiyon ve 8’inde KOAH öyküsü saptanmıştır.¹⁶

COVID-19 salgını sırasında İngiltere’de ve Galler’de ölümlerin en yaygın olarak bakımevlerinde görüldüğü, ayrıca hastanelerde ve evlerde gerçekleşen ölümlerde de % 50’nin üzerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Ölüm oranlarının yaşlılarda daha yüksek olduğu

(üçte ikisini 85 yaşın üzerindeki kişilerin oluşturduğu) görülmüştür. Bu çalışma, COVID-19 salgını sırasında palyatif bakıma yüksek düzeyde ihtiyaç olduğunu ve bakım evlerine palyatif bakımın entegre edilmesinin zorunlu olduğunu göstermiştir. Çalışmada vurgulanan diğer önemli bir nokta ise COVID-19 nedeniyle ölen insanların büyük bir kısmının, yaşamlarının son yılında olan insanlar olduğu ve yoğun bakım ihtiyaçlarına ek olarak palyatif bakım ihtiyaçlarının da dikkatle ele alınması gerektiğidir.¹⁷

SONUÇ

Unutulmamalı ki bu pandemi döneminde palyatif bakım bir lüks değil, bir zorunluluktur. Ancak kısıtlı yatak ve ventilatör imkanları göz önünde bulundurularak palyatif bakım hizmeti yeni yol ve yöntemlerle sürdürülmelidir. COVID-19'dan ciddi şekilde etkilenen hastalar sıklıkla ağır semptomlar ve rahatsızlıklar yaşarlar; palyatif bakım bu pandemi döneminde birçok sorunu çözmeye yardım edebilir. Yoğun bakım, bakım evleri ve ev ortamlarında ölenlere palyatif bakımın en iyi nasıl sağlanacağı hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Bu süreç diğer disiplinlerde olduğu gibi palyatif bakım servislerinde de bir çok yeniliğe ve teknoloji kullanıma ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

References

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
- 2) 2020, 05 March;Pages<https://www.drugtargetreview.com/news/56895/scientists-demonstrate-how-COVID-19-infects-human-cells/> on 12, June 2020.
- 3) Ali I, Alharbi OML. COVID-19: Disease, management, treatment, and social impact. *Sci Total Environ.* 2020;728:138861.
- 4) Hussain A, Kaler J, Tabrez E, Tabrez S, Tabrez SS. Novel COVID-19: A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis.
- 5) Team EE. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Eurosurveillance.* 2020;25(5):200131e.
- 6) Akçakaya A, Akçakaya FB. “Palyatif Bakım Tanımı ve Tarihçesi,” Akçakaya A (editör) (In) Palyatif Bakım ve Tıp , İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2019, pp.2-6.
- 7) Costantini M, Sleeman KE, Peruselli C, Higginson IJ. Response and role of palliative care during the COVID-19 pandemic: A national telephone survey of hospices in Italy [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Palliat Med.* 2020;269216320920780. doi:10.1177/0269216320920780
- 8) Kunz R, Minder M. COVID-19 pandemic: palliative care for elderly and frail patients at home and in residential and nursing homes. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20235. Published 2020 Mar 24. doi:10.4414/smw.2020.20235
- 9) https://www.palliative.ch/fileadmin/user_upload/palliative/fachwelt/C_Fachgesellschaft/Task_Forces/200323_Merkblatt_Decision_Making_en.pdf
- 10) Adams JG and Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA.* Epub ahead of print 12 March 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3972

- 11) Ming-cheng Chung, Pei-Yu Tsai, Jeng-Mei Hsu, Chueh-Ko Yang. Preventive strategy of palliative care during the COVID-19 pandemic period: Strengths, weaknesses, opportunities, and threats analysis. DOI: 10.21203/rs.3.rs-26603/v1
- 12) Cara L. Wallace, PhD, LMSW, APHSW-C, Stephanie P. Wladkowski, PhD, LMSW, APHSW-C, Allison Gibson, PhD, MSW, LISW, and Patrick White, MD, HMDC, FACP, FAAHPM Grief During the COVID-19 Pandemic: Considerations for Palliative Care Providers Vol. - No. - - 2020 Journal of Pain and Symptom Management 1
- 13) <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-COVID-19-pandemic/palliative-care-in-the-COVID-19-era>
- 14) [https://www.researchgate.net/publication/340660278_COVID-19_and_People_with_Intellectual_Disability_Guidance_on_Advances_Planning_for_Treatment_Escalation_Ceiling_of_Care_Palliative_Care_and_End_of_Life\(14.06.2020\)](https://www.researchgate.net/publication/340660278_COVID-19_and_People_with_Intellectual_Disability_Guidance_on_Advances_Planning_for_Treatment_Escalation_Ceiling_of_Care_Palliative_Care_and_End_of_Life(14.06.2020))
- 15) <https://www.oncnursingnews.com/web-exclusives/palliative-care-suggestions-for-the-COVID-19-pandemic> (14.06.2020)
- 16) Turner J, Eliot Hodgson L, Leckie T, Eade L, Ford-Dunn S, A dual-centre observational review of hospital based palliative care in patients dying with COVID-19. Journal of Pain and Symptom Management(2020)
- 17) Anna E Bone, Anne M Finucane, Javiera Leniz, Irene J Higginson, Katherine E Sleeman
- 18) Changing patterns of mortality during the COVID-19 pandemic: population-based modelling to understand palliative care implications. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.07.20124693>

COVID-19 PANDEMİSİNİN PSİKOLOJİK BOYUTU VE YÖNETİMİ

Doç. Dr. Erdem DEVECİ, Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK,
Uzm. Dr. Ebru ŞAHAN

*Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

COVID Tanısı Pozitif Olanlarda ve Şüpheli Olgularda Kaygı ve Başetme

Anksiyete, fiziksel olarak çarpıntı, nefes almada zorluk, hızlı hızlı nefes alma, ellerde ve ayaklarda titreme, aşırı terleme gibi belirtilerin yanında sıkıntı hissi, heyecan, aniden kötü bir şey olacakmış korkusu gibi psikolojik belirtilerle seyreden bir durumdur. Anksiyete, kişinin yeni koşullara uyumunu sağladığı gibi kişinin ruhsal gelişiminin daha üst basamaklara çıkmasında itici bir işlev görebilir. Anksiyete, uyum sağlayıcı, ruhsal gelişimi olumlu yönde geliştirici işlevi yanında, engelleyici işlevde de bulunabilir. Anksiyetenin ne zaman maladaptif, nerede adaptif olduğunun tespiti önem arz etmektedir. Süregenleşmiş, kişinin verimini düşüren, kişiler arası ilişkilerde bozulmaya sebep olan ve sıklıkla titreme, çarpıntı, ağız kuruluğu, kas gerginliği gibi fiziksel belirtilerin eşlik ettiği anksiyete durumları patolojik olarak değerlendirilir.

Pandemiye dair yaşanan yüksek kaygı ve diğer olumsuz duygular vücutta stres hormonu kortizolü artırarak, bağışıklık sistemini etkiler ve kişileri pandemiye yakalanma konusunda daha savunmasız hale getirebilir. Bu nedenle de patolojik düzeye ulaşan belirtilerin tanınması ve müdahale edilmesi ayrı bir önem daha taşımaktadır.

Bireysel olarak kendisinin ya da sevdikleri insanların sağlığı ile ilgili korku ve endişe duyan kişilerde

- Çökkünlük, mutsuzluk, umutsuzluk, çaresizlik vb. duyguları hissetme
- Sinirlilik ve tahammülsüzlük
- Uyku düzeninde değişiklikler
- Aşırı yeme ya da iştahta azalma
- Konsantre olmakta güçlük
- Panik halinde hissetmek
- Tekrarlayan düşünce ve davranışlarda artış
- Alkol, madde, sigara kullanma isteği
- Yalnızlık hissi, çaresizlik, anlaşılmazlık, yetersizlik düşüncelerinde artış
- Diğer tıbbi hastalıklar ile açıklanamayan ve çeşitlilik gösteren bedensel belirtiler gözlenebilir. Bu belirtiler, her bireyde olmayabileceği gibi, belirtilerin sıklığı, şiddeti ve birliktelikleri de kişiden kişiye değişiklik gösterebilir.

Bahsedilen belirtiler, çok uzun sürmediğinde, zaman içerisinde şiddeti azaldığında, kişinin günlük hayatını belirgin olarak etkilemediğinde ve kontrol edilebildiği durumlarda uyum gerektiren sürece normal tepkiler olarak kabul edilmektedir.

Olağanın dışında, daha yoğun ve/veya uzun süreli kaygı, korku ve mutsuzluk gibi belirtiler gösteren kişiler aşağıda belirtilen durumlardan bir veya birden fazlasını deneyimleyebilirler;

- Günlük işlevsellikte düşme (yemek yapma, ev temizleme gibi günlük işleri yerine getirememe vb.)
- Kaçınma davranışları (pandemi ile ilgili haberlere maruz kalmamak için çevreyle iletişimi koparma)
- Aşırı telafi davranışları (önerilenlerin yeterli olmayacağını düşünerek aşırı ve zarar verici başka davranışlarda bulunma (çamaşır suyu, dezenfektan içme vb.))
- Tekrarlayan düşünceler ve kontrol etme davranışları (günün büyük bir kısmını sosyal medyadaki haberlere bakarak geçirme vb.)

- Strese bağlı fiziksel belirtilerin (terleme, öksürme, sıcak basması, kaslarda gerginlik) pandemi belirtisi olarak yorumlanması, buna bağlı yaşanan yoğun sağlık anksiyetesi, medikal yardım talep etme
- Depresif belirtiler (günün çoğu saatinde ve günlerin çoğunda keyifsizlik, ilgi kaybı, motivasyon düşüklüğü, uyku ve iştahta değişiklikler)
- Travma Sonrası Stres Bozukluğu Belirtileri (pandemiye ilişkin tekrar eden düşünceler, yeniden yaşantılama, hissizlik, sürekli gergin ve tetikte hissetme gibi)

COVID tanısı olan hastalardaki kaygılar farklı konuları da kapsamaktadır. Hastaların ölüm korkusu, tekrar sevdiklerini görüp göremeyecekleri, test sonucu beklerkenki belirsizlik ve tedavi sürecinde kontrol kaybı gibi endişeleri söz konusudur. İlk dönemdeki bilinmezlik endişesi yatıştıktan sonra, hastalığın %90'ın üstünde büyük oranda, hatta evde tedaviyle iyileşebildiğini görüldükçe tedavi ile ilgili kaygılar hafiflemiştir. Ancak, COVID tanısı konulan kişilerde utanma, suçluluk, damgalanma gibi hisler de gözlenebilir. Testi pozitif saptanan kişiler, bunun başkaları tarafından duyulmasından çekinebilirler. Bu çekinmenin altında yatan sebepler, hijyenik olmadıkları konusunda eleştirilecekleri kaygısı, kendilerini yeterince koruyamadıklarını düşüncesinden doğan suçluluk duygusu veya diğer insanların bulaş korkusu ile onlardan kaçınacağı korkusu olabilir. Halbuki COVID-19 pozitif olmanın, diğerlerini korumak amacı ile yakın temasta bulunan tüm kişilere bildirilmesi gerekir ve bu damgalanma korkusunun önüne geçilmelidir.

COVID-19 pozitif olup hastanede yatan kişilerde kendilerini iyi hissetmelerine rağmen refakatçi olmadan 20 günü bulabilen sürelerle hastanede kalma zorunluluğu, sağlık personellerinin aşırı meşgul oldukları mesailerini ve kişisel koruyucu ekipmanlarla kendilerini koruma çabalarını izlemek, yoğun bakımda kalanlarda diğer hastaların sağlık sıkıntılarına şahit olmak kişilerde akut stres tepkisi adı verilen

geçici psikiyatrik belirti kümelerinin yanı sıra, bir aydan uzun süren psikiyatrik belirtilerin olması durumunda, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB)'na sebep olabilir.

Pandeminin her safhasında farklı ihtiyaçlar olabilir ve bu ihtiyaçlar farklı psikolojik tepkiler ve başetme becerilerini gerektirebilir. Bu nedenle, yukarıda sıralanan anksiyete belirtilerini, beklenenden uzun sürede, giderek artan bir şiddette, günlük hayatınızı belirgin etkileyecek ve kontrol edilemez düzeyde mevcutsa, destek alınması önemlidir.

Karantinanın Ruhsal Etkileri ve Yönetimi

2019 un sonunda Çin'de görülen ve hızlıca yayılarak dünyanın her yerinde görülmeye başlayan Korona isimli virüsün yarattığı salgın yayılma hızı ve yıkıcılığı nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "pandemi" olarak ilan edildi ve bu salgın, ülkeler tarafından biyolojik felaket olarak ele alındı. Biyolojik felaket bir bölgede görülen enfeksiyon hastalıklarının anormal bir biçimde artış göstermesi anlamına gelir. Salgının ortaya çıkması ve yayılması ile birlikte yayılımı azaltmak için karantina uygulamaları aktif bir şekilde birçok ülkede uygulanmaya başlanmıştır

Karantinanın Ruhsal Etkileri

Tıbbi bir müdahale yöntemi olsa da psikolojik etkisi yadsınamayacak olan karantinanın ruhsal etkilerini tartışan bir makalede karantinanın psikolojik etkileri karantinanın öncesi sırasında ve sonrasında olmak üzere üç aşamada incelenmiştir.

Karantina öncesinde ruhsal hastalığı olanlar: Karantina öncesi ruhsal hastalığı olanlar bu süreçten olumsuz etkilenebilmektedir. İlaçlarını düzenli alamayanlar, lityum, valproat ve klozapin gibi kan sayımlarını düzenli yaptırmayanlarda alevlenmeler görülebilir. Korona virüse yakalananlarda kullanılacak ilaçlar ile mevcut psikiyatrik ilaçları arasında etkileşim dikkate alınmalıdır.

COVID 19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ile Psikotropolar Arasında Olası İlaç Etkileşimleri ve Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar;

Bu bölümde kitabın yazıldığı dönemde aktif olarak COVID 19 tedavisinde kullanılmakta olan Lopinavir Ritonavir, Hidroksiklorokin ve Oseltamivir ile psikotrop ilaçlar arasındaki etkileşimler özetlenmiştir.

a. Antidepresanlar;

Antidepresan ilaçlar ile Oseltamivir arasında klinik olarak önemli bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. St. John's Wort kullanımı ile Lopinavir Ritonavir ve Hidroksiklorokin kan düzeylerinde ciddi oranda azalma meydana gelebildiğinden birlikte kullanımları kesinlikle önerilmez. Diğer antidepresanlarla COVID tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında birlikte kullanılmaya engel olacak düzeyde önemli ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Amitriptilin, Klomipramin, İmipramin, Maprotilin, Sitalopram, Essitalopram ve Trazodon ile birlikte Lopinavir, Ritonavir yada hidroksiklorokin kullanılacaksa Q-T ve/veya P-R intervali uzaması açısından EKG takibi gereklidir. Antidepresan kullanımı ile Lopinavir Ritonavir ve Hidroksiklorokin kan düzeylerinde muhtemel değişimler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

	Lopinavir/ Ritonavir Kan Düzeyi	Hidroksiklorokin Kan Düzeyi
Agomelatin	Azalma	-
Amitriptilin	Artış	Artış
Bupropion	Azalma	-
Sitalopram	Artış	-
Klomipramin	Artış	-
Essitalopram	Artış	-
İmipramin	Artış	-
Maprotilin	Artış	Artış
Mirtazapin	Artış	Artış
Paroksetin	Artış	Artış
Reboksetin	Artış	-
Sertralin	Azalma	-
Trazodon	Artış	-

b. Duygudurum Dengeleyiciler (Lityum, Valproik Asit, Karbamazepin, Lamotrijin)

Oseltamivir ile Duygudurum Dengeleyiciler arasında önemli bir etkileşim raporlanmamıştır. Karbamazepin, Hidroksiklorokin kan düzeyini önemli düzeyde azaltabileceğinden birlikte kullanımı kesinlikle önerilmez. Valproik asit ile Lopinavir/Ritonavir birlikte kullanıldığında valproik asit kan düzeyinin düştüğü bildirilmiştir, valproik asit dozunun arttırılması ve kan düzeyinin takibi önerilir.

c. Antipsikotikler;

Pimozid, Ketiypin ve Ziprasidonun Lopinavir/Ritonavir ile birlikte kullanımı kardiyak ileti sorunları ve ilaç düzeyi değişimleri nedeniyle önerilmez. Olanzapin Lopinavir/Ritonavir kan düzeylerini azaltabilir. Aripiprazol, Klorpromazin, Klozapin, Flufenazin, Haloperidol, Risperidon ve Zuklopentiksol Lopinavir/Ritonavir kan düzeylerini artırabilir. Bu antipsikotiklerle Lopinavir/ritonavir yada Hidroksiklorokin birlikte kullanımında Q-T ve/veya P-R intervali uzaması açısından EKG takibi gereklidir.

d. Sedatif- Hipnotikler;

Oseltamivir ile Sedatif- Hipnotikler arasında önemli bir etkileşim bildirilmemiştir. Lopinavir/Ritonavir ile birlikte oral midazolam kullanımı Lopinavir/Ritonavir kan düzeyini ciddi oranda artırabileceğinden önerilmez. Lorazepam ile Lopinavir Ritonavir, Hidroksiklorokin ve Oseltamivir arasında önemli bir etkileşim bildirilmemiştir. Alprazolam, Buspiron, Klordiazepoksid, Diazepam, Hidroksizin, Klonazepam, Zolpidem, Zopiklon; Lopinavir/Ritonavir kan düzeylerini artırabilir.

Hidroksizin ile Lopinavir Ritonavir yada Hidroksiklorokin birlikte kullanılacaksa Q-T ve/veya P-R intervali uzaması açısından EKG takibi gereklidir.

Karantina Döneminde Ruhsal Hastalıklar Bakımından Riskli Gruplar

Geçmişte ya da aktif ruhsal hastalığı olanlar, alkol ve madde bağımlılığı olan kişiler, gebeler, postpartum dönemdeki kadınlar, kronik psikotik hastalar, demans hastaları, göçmenler, azınlıklar, evsizler, yardıma muhtaç bireyler, yaşlılar, sağlık çalışanlarıdır.

Alkol ve madde bağımlıları: Bağımlıların izolasyon ve karantina döneminde kullandıkları maddelerin aniden kesilmesine bağlı yoksunluk, deliryum ve epileptik nöbet dahil muhtemele sorunlar dikkate alınmalıdır.

Demans, şizofreni ve mental retardasyonu mevcut kişiler: Özellikle dikkat edilmesi ve yönetimi zorluklar içeren önemli hastalık guruplarıdır. Kendilerine bakım kapasiteleri kısıtlı olduğu için yardım almaksızın kendi ihtiyaçlarını karşılayamayacakları gibi, tedbirleri anlamakta ve uyum sağlamakta ciddi oranda güçlük çeken bu bireyler karantina ve izolasyon dönemlerinde kendileri ve yakınları için zorluklar yaratabilmektedir.

Genel olarak karantinanın ruhsal etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda, karantina öncesi kişilik ve sosyodemografik öyküde sonuçlar tutarlı olmasa da özellikle tek çocuğu ya da küçük çocuğu olan kişilerde ve psikiyatrik hastalık öyküsü olan kişilerin karantinadan daha fazla etkilendikleri bulunmuştur. Ayrıca sağlık çalışanı ve ya bu hastaların yoğun olduğu yerlerde ya da işlerde çalışıyor olmak en önemli risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada karantinaya alınmış sağlık çalışanlarının % 56'sı karantina sonrası daha az el sıkışmak ve daha az iletişim kurmak gibi davranış bozuklukları göstermişlerdir.

Karantina sırasında sık görülen ruhsal yakınmalar;

Dalgınlık dikkatsizlik, korku, endişe, obsesyonlar, öfke, iritabilite, mutsuzluk, suçluluk, intihar düşünceleri, yorgunluk, uyuşukluk, iştahsızlık ya da kilo alımı, tükenmişlik, uykusuzluk karantina sırasında sık görülen ruhsal yakınmalardır.

Karantina sırasında sık görülen ruhsal bozukluklar;

Akut stres bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, majör depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, fobiler, okb, uyum bozukluğu, alkol madde kullanımı yada yoksunluğu karantina dönemlerinde sık görülür.

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda karantinanın stres, kaygı, öfke ifadesi, depresif yakınmalar ve uyku bozuklukları gibi ruhsal sorunlara neden olabileceği gösterilmiştir. Genel olarak ortak kanı karantina süreçleri sona erdiğinde bu kişilerin toplumsal katılımlarının düştüğü ve damgalanma korkusu yaşadıkları şeklindedir.

Karantina Sonrası Dönemin Özellikleri

SARS virüsü ile enfekte kişilerle temas nedeniyle karantina altına alınan kişilerde mutsuzluk, sinirlilik, suçluluk, endişe, uykusuzluk gibi duygular ve tepkilerde artışlar görülmüştür. Ayrıca karantina sonrası uzun süreli izlemelerde bireylerde, kalabalıktan kaçınma yanında devamlı el yıkama gibi davranışlarda artış olduğu, bireylerin normal yaşamlarına uzun süre dönemedikleri görülmüştür.

SARS virüsü ile temas eden sağlık çalışanlarında akut stres bozukluğu oluşumunu belirleyen en önemli etken karantina altına alınmalarıdır. Bu kişilerde karantina altına alınmayanlara göre, çevreden kopukluk, artmış tükenmişlik, uyku sorunları, kararsızlık, bozulmuş işlevsellik, isteksizlik gibi belirtiler daha fazla tespit edilmiştir. Bir çalışmada sağlık çalışanlarının % 9 unda salgından sonraki 3 yılda depresyonlarının yüksek şiddette olduğu, yüksek depresif belirtileri olan gruptakilerin yaklaşık % 60'ının karantinaya alındığı görülmüştür.

Pandemi esnasında hastalanıp da iyileşen kişilerde sonrasında çevreleri tarafından damgalanma ve reddedilmeye maruz bırakılabileceği görülmüştür.

Karantinanın Ruhsal Etkileriyle Başa Çıkmaya Yönelik Öneriler

- 1) Karantina süresi olabildiğince düşük tutulmalı
- 2) İnsanların pandemi hakkında anlaşılabilir, bilimsel, gerçekçi bilgi sahibi olabilmeleri sağlanmalı
- 3) Enfeksiyona maruziyeti azaltmak açısından yeterli tıbbi araç ve gerece ulaşım sağlanmalı
- 4) Risk grupları için özel önlemler alınmalı

Sonuç olarak, karantina uygulamaları uzun dönemde dahi birçok psikolojik etkileri olan bir uygulama olup, kararları multi-disipliner bir yaklaşımla almak, maliyetleri azaltabilir. Ancak önemli bir halk sağlığı olan pandemilerin kontrolü için gerekli olan karantina uygulamalarında oluşabilecek muhtemel psikolojik etkileri öngörmek ve tedbirleri almak da gereklidir.

Kaynaklar

- 1) Karamustafaloğlu O, Akpınar A. Aile Hekimleri İçin Psikiyatri, Anksiyete bozuklukları. İstanbul: MT Uluslararası Yayıncılık. 2010:71-88.
- 2) Neto MLR, Almeida HG, Esmeraldo JDa, Nobre CB, Pinheiro WR, de Oliveira CRT, et al. When health professionals look death in the eye: the mental health of professionals who deal daily with the 2019 coronavirus outbreak. Psychiatry Research. 2020;288:112972.
- 3) Psychiatry of Pandemics, A Mental Health Response to Infection Outbreak, Damir Huramovic, Springer, 2019
- 4) The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence, Samantha K Brooks, Rebecca K Webster, Louise E Smith, Lisa Woodland, Simon Wessely, Neil Greenberg, Gideon James Rubin, (2020) www.thelancet.com Vol 395 March 14
- 5) The experience of SARS-related stigma at Amoy Gardens. Social science & medicine, (2005). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953605001760>

- 6) Karantinanın Ruhsal Etkileri Ve Koruyucu Önlemler <https://www.psikiyatri.org.tr/TPDDData/Uploads/files/KarantinaCOVID.pdf>
- 7) 7.Coomes, E. A., Leis, J. A., & Gold, W. L. (2020). Quarantine. CMAJ. doi:<https://doi.org/10.1503/cmaj.200393>
- 8) 8.Hossain, M., Sultana, A., &Purohit, N. (2020). Mental health outcomes of quarantine and isolation for infection prevention: A systematicumbrellareview of the global evidence. <https://doi.org/10.31234/osf.io/dz5v2>
- 9) Liu X, Kakade M, Fuller CJ, et al. Depression after exposure to stressful events: lessons learned from the severe acute respiratory syndrome epidemic. Compr Psychiatry 2012; 53: 15–23.
- 10) 10.COVID-19 Tedavisinde Önerilen İlaçların Psikotropolarla Etkileşimleri Prof. Dr. Vesile Altınyazar <https://www.psikiyatri.org.tr/uploadFiles/2432020153314-psikotropetkilesimCOVID.pdf>
- 11) <http://www.COVID-19-druginteractions.org>
- 12) https://www.drugs.com/drug_interactions.html

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,
- Bulaştırıcılık 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. Bulaştırıcılık 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 bulaştırıcılık 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.

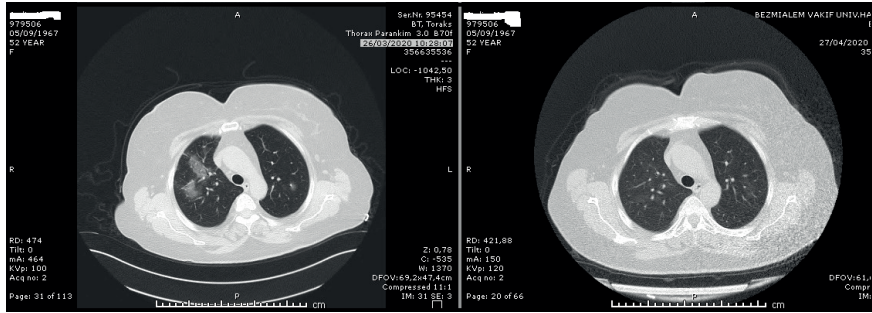


Figure 1: Bezmialem de takip edilen ve uzun süre oksijen desteği alan hastamızın bir ay ara ile çekilen kontrastsız toraks BT sindeki düzelmeyi görmektesiniz.

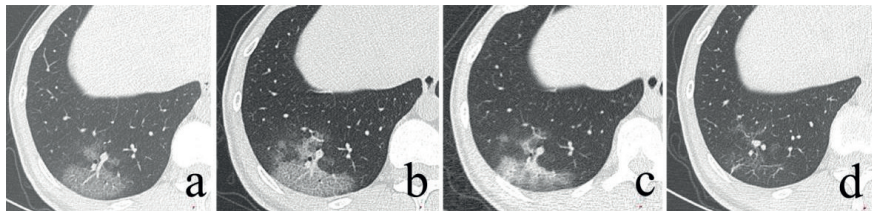


Figure 2: Literatürde COVID-19 hastalığının hafta hafta akciğerdeki tutulumunu ve iyileşme sürecini görüyorsunuz(9).

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 geçirsün 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.

COVID-19 PANDEMİSİ VE HASTANE YÖNETİMİ

Prof. Dr. İbrahim Arif KOYTAK

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
İstanbul, Türkiye*

Çin Halk Cumhuriyeti'nin, halen tüm dünyada şüphe ile karşılanan iddiasına göre COVID-19 pandemisine neden olan virüs ilk defa 2019 Aralık ayının ortalarında tespit edildi. Kısa sürede hızla yayılıp, ülkeyi etkisi altına alan salgının Çin dışına çıkıp tüm dünyayı etkisi altına alması sadece birkaç hafta aldı. Önce İran'da, daha sonra İtalya ve diğer Avrupa ülkelerinde hızla yayılmaya başlayan hastalığın kısa süre içinde ülkemizi de etkisi altına alacağı aşıkardı. Ne yazık ki, tüm dünya gibi, bizim de daha önce benzeri görülmemiş bu pandemi tehdidine karşı yapabileceklerimiz konusunda "daha önceki tecrübelerimiz" diyebileceğimiz ve hazırlıklarımız konusunda bize yol gösterecek referanslarımız yoktu. En yakın benzeri yüz yıl önce yaşanmış ve büyük bir yıkımla sonuçlanmış bu afete karşı 2020 yılında, bilimin kat ettiği onca mesafeden sonra vereceğimiz sınavın sonucunun farklı olmasını umuyor, bir yandan da zihnimizden diğer ülkelerde yaşanan kötü manzaraları geçirip duruyorduk. Hastane dışına taşan yoğun bakım yataklarına, yataklı servislere dönüştürülmüş spor salonlarına, hastaneye ulaşmadan yol ortasında düşüp can veren insanlara biz de mi şahit olacaktık? Kontrol edilemez biçimde artan hasta ve ölü sayıları bizim de mi kaderimiz olacaktı?

Ülkemizin pandemi ile mücadele konusunda attığı ilk adımlardan biri yurt dışından girişleri kısıtlamak oldu ve bu erken adım COVID-19'un Türkiye'ye girişini geciktirerek hem alınması gereken diğer tedbirler için, hem de tedavi yaklaşımları konusunda dünyada biriken tecrübeden azami fayda sağlayabilmemiz için bize zaman kazandırdı. Ayrıca Sağlık Bakanlığı öncülüğünde, konusunda uzman bilim adamlarından oluşturulan Bilim Kurulu pandemiyle mücadelenin ana omurgasını

teşkil ederek ilk günden itibaren bilimsel zeminin ve koordinasyonun korunmasını sağladı.

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi de 2020 Ocak ayının ortalarından itibaren salgının olası etkilerini dikkate alarak hazırlıklarına başladı. Hazırlığımızın temel amacı farklı senaryolar karşısında önceden düşünülmüş ve planlanmış tepkiler verme yetenek ve kapasitesine sahip bir hastane olabilmektir. Zira, pandeminin etkili olduğu ülkelerdeki seyri farklı olabiliyor, mücadele için izlenen farklı stratejiler seyir üzerinde olumlu ve olumsuz anlamda çok farklı etkiler oluşturabiliyordu. Kısa süre içinde tüm dünyada elde edilen tecrübe maruz kalınan virüsün hastalık yapıcı etkisi, yani virülansı kadar, bizim pandemi tehdidinde vereceğimiz yanıtın, alacağımız önlemlerin ve bunların uygulanma biçimlerinin de sonuç üzerinde belirleyici olduğunu göstermekteydi. Biz de, üzerimize gelmekte olan dalgayı çaresizce beklemek yerine, bazı bedelleri göze alarak daima hazırlıklı olmak yolunu seçtik.

Dünyanın büyük kısmında pandeminin ikinci dalgasının beklendiği, hatta bazı ülkelerde bunun ilk belirtilerinin yaşandığı şu günlerden geriye dönüp, pandeminin ilk dalgası diyebileceğimiz sürecin yaşandığı Ocak-Haziran ayları arasında baktığımızda hastane yönetimi olarak yaptıklarımızı ve elde ettiğimiz sonuçları iyi-kötü ya da doğru-yanlış şeklinde değerlendirmekte ve verilerimizi “tecrübe”ye dönüştürmekte kullanabileceğimiz bilimsel bilgi birikiminden henüz, maalesef yoksunuz. Her gün yenilenen ve değişen bilgi ve kanaatlerimiz, bilim dünyasının ve otoritelerin önerilerini her gün gözden geçirmelerini, çoğu kez baştan aşağı yenilemelerini gerekli kılıyor. Biz de hastane yöneticileri olarak sürecin henüz başında olduğumuzu her geçen gün daha iyi anlıyor ve pek çok şeyi yeni baştan öğreniyoruz. Dolayısıyla kalıcı bir belgeye dönüşecek bir kitap bölümünde salgında hastane yönetimi ve planlamasına dair “tecrübemiz”den bahsetmemiz ya da bir takım önerilerde bulunmamız fazlaca iddialı olur. Bunun yerine, pandeminin ilk dalgasında yoğun bir sınavdan geçmiş bir hastane yönetimi olarak sürecin başından beri karşılaştığımız başlıca zoruklardan bahsetmek,

her şeyden önce sorunların doğru tespit edilebilmesi adına daha yerinde olacaktır.

Pandeminin seyri

2020'nin ilk günlerinden itibaren ne bilim dünyasında, ne de dünya basını ve sosyal medyada yaklaşmakta olan tehlikenin niteliği ve büyüklüğü konusunda ortak bir kanaat mevcuttu. Sürekli değişen tahminler, en iyimser olandan en kötümser noktaya savrulan senaryolar hem küresel, hem de lokal otoriteleri ve tabii ki, sağlık sistemlerinin her basamağındaki karar alıcıları büyük tehdit karşısında en uygun pozisyonu almak konusunda çaresiz bırakıyordu. Küresel ölçekte yaşanan problemlerin hiçbirisi şu ana kadar bu düzeyde aciliyet içermemekteydi ve etkili bir çözüm için gereken uluslararası koordinasyonun bu kadar kısa süre içinde oluşma ihtimali yoktu. Bu yüzden pandemiye yanıt konusunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve benzeri ortak oluşumların liderlik etmesi mümkün olmadı ve her ülke kendi reaksiyonunu geliştirdi. Bu durum çok yakın coğrafi bölgelerde dahi COVID-19'un farklı seyirler izlemesi sonucunu doğurdu. Tüm bu süreçte hem küresel aktörlerin, hem ülke yönetimlerinin, hem de pek tabii lokal hastane yönetimlerinin karşılaştığı en büyük zorluk hiç şüphesiz bu öngörülemez seyir oldu.

“Bizi ne bekliyor?” sorusu pandeminin başında da cevapsızdı, bugün de. Muhtemelen gerçek cevabı da yaşamadan göremeyeceğiz. Ne taraftan geleceği, ne şiddette vuracağı, ne kadar süreceği, hatta bitip bitmeyeceği bile bilinmeyen bir darbeye karşı önlem almanın zorluğunu anlatmaya gerek yok. İşte, pandemi henüz ülkeye girişi yapmadan, 2020 Ocak'ının ilk günlerinden beri hastane yönetimimizi bekleyen ve sonrasında da ağırlığını her an hissettiren, tüm kaynaklarımızı seferber ederek her gün yeniden cevaplamaya çalıştığımız, her olası cevap için ayrı senaryo oluşturmak zorunda kaldığımız soru buydu: “pandeminin seyri ne olacak?”

Lojistik

Bir buçuk milyara yakın nüfusuyla, Çin Halk Cumhuriyeti'ni etkileyen herhangi bir sorunun etkilerinin dünyanın öbür ucunda hissedilmemesi mümkün değil. “Herhangi bir sorun”dan çok öte boyutuyla pandeminin etkileri de, salgın henüz Çin’in birkaç bölgesiyle sınırlıyken dahi tüm dünyada hissedilmeye başladı. Henüz salgının küresel bir tehdide dönüşüp dönüşmeyeceği bile belli değilken koruyucu maske fiyatları artmaya, piyasada tıbbi eldiven bulunmamaya başladı. Üreticiler Çin’deki talebi fırsat bilip tüm üretimlerini ihracata kaydırmaya, ürün stoklamaya ve yurt içine görece ucuz ürün satmamaya başladılar. Koruyucu maske fiyatları bir anda normalin 8-10 katına, malzeme kaliteleri standardın çok gerisine düşmeye başladı. Olası pandemiye hazırlık için yapmamız gereken tedarik bir tarafa, rutin tıbbi işlemlerimiz için ihtiyaç duyduğumuz maske ve eldiven stoğunu dahi ancak normalin çok üzerinde fiyatla ve peşin para ödeyerek temin edebilir hale geldik. Maske, eldiven, koruyucu önlük, tulum, koruyucu gözlük, siperlik, dezenfektan solüsyon gibi onlarca kalemden oluşan kritik malzeme stoğumuzu anlık takip ederek ve elimizdeki tüm imkanları zorlayarak eksiksiz tutmak birinci önceliğimiz oldu. Bu zorlu süreci ve stok eksikliği tehdidini sahada çalışan ekiplerimize hissettirmemek, çalışanlarımızın korunma ihtiyaçlarını bir an dahi karşılıksız bırakmamak salgının seyri ne olursa olsun, en öncelikli hedefimizdi. Zira, bu konuda sahada yaşanabilecek en ufak tereddüt hem hizmetin yürütülemez hale gelmesine, hem de daha önemlisi, bizlerin ağır vicdani sorumluluk altına girmemize yol açardı.

Pandemi ülkemizde etkisini hissettirmeye başladıkça bir yandan yeni ihtiyaç kalemleri belirmeye, bir yandan da bazı rutin ihtiyaç kalemlerinin piyasada bulunurluğu tehlikeye girmeye başladı. Sahadan gelen taleplere “elimizde yok” ya da “piyasada yok” cevabını vermemek için ihtiyaçları ve piyasayı anlık takip edip, eksikleri henüz ihtiyaç ortaya çıkmadan tespit edebilmemiz, zaman zaman riski göze alıp anlık kararlar vermemiz şarttı. Bunun için lojistik depo, satın alma ve

yönetim birimleri arasındaki koordinasyonu günün her saatinde canlı tutmamız gerekti.

Yaklaşım algoritmaları

Daha önce gerekli hazırlığı yapmamış bir sağlık kuruluşuna ilk defa bir olası COVID-19 olgusu geldiğinde yaşanacak kargaşa ve paniği tahmin etmek zor değildir. Kurumumuzun bu duruma düşmemesi için, ilk olası olguların gelmesinden haftalar önce ilgili idari birimlerde ve anabilim dallarında görevli çalışanlarımızın katılımıyla oluşturduğumuz komisyon COVID-19 mücadelesinin farklı evrelerinde ve farklı birimlerde devreye sokulmak üzere yaklaşım algoritmaları hazırladı. Bu algoritmaları daha sonraları Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu rehberinin de önerileri doğrultusunda sık sık revize ettik.

Kağıt üzerinde yeterli görünen algoritmaları sahada eksiksiz uygulamak her zaman mümkün olmayabilir. Bu yüzden algoritmayı daha önce sahada test etmek, hangi adımların kimler tarafından, fiziki olarak hangi mekanlarda hayata geçirileceğini net olarak tespit etmek gerekir. Hazırlığın son aşamasında ise ilgili tüm ekip üyeleri ve saha çalışanları algoritma ile ilgili eğitim almalıdır. Tüm bunları rutin hizmetler nedeniyle zaten yoğun bir çalışma temposu içinde bulunan hastane çalışanlarıyla yürütmek, daha da önemlisi sahada olası COVID-19 hastalarına karşı bir önyargı-korku oluşturmadan, beklenen pandemi dalgasıyla ilgili kaygı ve panik havası tetiklemeden yapmak zorundaydık.

Eğitim ve bilgilendirme

Her ne kadar bir enfeksiyon hastalığı olsa da, COVID-19 hastalığının gerek vücutta etkilediği sistemler, gerekse değişken seyir ve komplikasyonları ona bir multisistem hastalık olarak yaklaşılmasını zorunlu kılmaktadır. Bunun da ötesinde, salgının hızı ve boyutu onunla mücadeleyi tüm sağlık sisteminin topyekün katılımını zorunlu kılan bir savaş olarak sürdürmemizi zorunlu kılmaktadır.

Hastanenin tüm birim ve kademelerindeki çalışanlarının mümkün olan en hızlı ve etkili biçimde COVID-19 hastalığı, bulaşma yolları, önleme yöntemleri, seyri ve tedavi yöntemleri konusunda yeterli derecede bilgilendirilmiş olması bir zorunluluktur. Ne ile karşı karşıya olduğunu, en azından asgari düzeyde bilmeyen bir orduyla savaşa girilmemelidir. Bu bilgilendirme süreçleri pek tabiidir ki hekimler için farklı, hemşireler için farklı, diğer destek personeli için farklı yöntem, düzey ve içerikte olmalıdır.

Genel bilgilendirme süreçlerine ek olarak yine tüm hastane çalışanlarının gerek kendilerine, gerekse hastalarına yönelik korunma önlemleri ve hijyen yöntemleriyle ilgili eğitimlerinin de eksiksiz tamamlanması ve periyodik olarak güncellenmesi gereklidir. Bu eğitimlerin her düzeyden çalışan tarafından içselleştirildiğinden ve sahada hayata geçirildiğinden emin olunmalı, bu amaçla sahada sürekli gözlem yapılarak hatalı ve eksik uygulamalar kayda geçirilmelidir.

420

Salgının boyutu özellikle pandemi hastanelerinde, ki bizim hastanemiz de bunların en büyüklerinden biridir, tüm uzmanlık alanlarındaki hekimlerin ve tüm kliniklerin bir bütünün parçaları halinde ve koordinasyon içinde görev yapmalarını zorunlu kılmaktadır. Bu sebeple, örneğin bir beyin cerrahı triyaj alanında COVID-19 tanısı koyarken, bir göz hastalıkları uzmanı COVID-19 servisinde hasta tedavisini düzenlemek durumunda kalabilmektedir. Bu yüzden özellikle tüm hekimlerin pandemi olgularının tanı, tedavi ve takip süreçleri konusunda temel düzeyde eğitimleri tamamlanmalı, sahada tıbbi uygulama hatalarına yol açabilecek tecrübe eksiklikleri minimize edilmelidir.

Son olarak, hastanede sağlık hizmeti almakta olan tüm hasta ve hasta yakınlarına pandemi süresince hastanede ve toplum içinde nasıl davranmaları gerektiği, pandemiden korunma yöntemleri, sağlık hizmetlerindeki zorunlu düzenlemeler gibi konularda kaosu önleyici, mücadelede uyumu artırıcı eğitim ve bilgilendirmelerin mümkün olan her yol ve imkan kullanılarak aralıksız yapılması zorunludur.

Tüm bu eğitim ve bilgilendirme süreçlerinin en kısa sürede tamamlanması, ilgili doküman, video, broşür ve afişlerin hazırlanıp bastırılması, yeni oluşan bilgilerle güncellenmesi ve en önemlisi bunların sahaya yansımalarının aktif biçimde takip edilmesi oldukça kapsamlı ve emek-yoğun bir faaliyettir. Gündelik işleyişi içinde zaten yeterince yoğun olan ve asıl işi bu olmayan bir çok çalışanın hazırlığını ve katılımını gerektiren bu faaliyeti bir yandan rutin işleyiş, bir yandan da pandemiyle mücadele sürerken planlayıp hayata geçirmek pandemi mücadelesinde karşılaştığımız başlıca zorluklardan olmuştur.

İnsan kaynağı

Pandemi ile mücadele sürecinde hastanede yapmak zorunda kaldığımız düzenlemeler içinde bizleri en fazla zorlayanı hiç şüphesiz yetişmiş insan kaynağımızın yönetimi oldu. Bu uzun mücadele süresince çalışanlarımız içinde daha önce yapmakta olduğu işi aynen sürdürme “konforuna” sahip olanlar çok küçük bir azınlıktı. Bunlar dışında, porterinden tıbbi sekreterine, hemşiresinden doktoruna tüm çalışanlarımız daha önce yaptıkları işleri bırakıp, yabancısı oldukları çok farklı işleri yürütmek zorunda kaldı. Çalışan havuzumuzu özellikle hizmetlerimizin 7 gün 24 saat aksamaması için yeniden eğitmek, dağıtmak ve motive etmek zorunda kaldık. Görevlendirme yaptığımız alanların pek çoğu yoğun bakım, COVID servisi, triyaj alanı gibi enfeksiyon bulaşı açısından riskli kabul edilen alanlar olduğundan vardiya sürelerini sınırlı tutmak, yaşı ve sağlık durumu riskli çalışanları buralardan uzak tutmak, kişisel çekinceleri olan personelleri motive etmek gibi zorlukların her biriyle tek tek yüzleşmemiz gerekti.

Bunun yanında devlet otoritesinin izinli ve raporlu sayılmasını zorunlu kıldığı çalışanlarımızın sayısı da, idari izin verilmesi ve sağlık raporunun geçerli sayılması konuları hastane yönetiminin tasarrufuna bırakılan çalışanlarımızın sayısı da az değildi. Bunlardan doğacak açıkların kapatılması, izinli ya da raporlu çalışanların yerine bakacak

personelin ikna ve motive edilme süreçleri yönetim ekibimizin zamanını da, enerjisini de fazlaca tüketmiş oldu.

Yönetici olarak bizleri daha çok üzmesi ve vicdani sorumluluk kaygısı yaşatması nedeniyle hepsinden daha zorlayıcı olan, bir yandan da insan kaynağı planlamamızı öngörülemez biçimde güçleştiren şey çalışanlarımız arasında tespit ettiğimiz COVID-19 vakaları oldu. Bunların her birinin bizde yarattığı üzüntü ve tedirginlik bir tarafa, hasta çalışanımızın ve onunla yakın temaslı diğer çalışanlarımızın ansızın ortaya çıkan izolasyon zorunluluğu, yakın-uzak temaslı ayrımının güçlüğü, tüm temaslılarının izolasyona alınma taleplerinin göğüslenmesi, her olguyla birlikte saha ekiplerinde artan tedirginlik düzeyi ve hareketlenme, demoralize çalışanların boşalan yerlere kaydırılması mecburiyeti tek tek yönetmemiz gereken zorlu süreçler oldu.

Fiziki mekanlar

422

Hastaneye giriş yapan herkesin (çalışan, hasta ve hasta yakını) COVID belirti ve bulguları açısından sorgulanıp değerlendirileceği triyaj alanlarının, olası COVID hastalarının kesin tanı öncesi izole edileceği alanların, olası COVID hastalarının tetkiklerinin yapılacağı (sürüntü örneklerinin alınacağı, bilgisayarlı tomografilerinin çekileceği) alanların, COVID hastalarının yatırılacağı servisler, ara yoğun bakımlar, yoğun bakımların ihtiyaca göre planlanıp düzenlenmesi ve tüm bunların hastanemizde zorunlu olarak sürdürülmesi gereken acil ve zorunlu diğer sağlık hizmetlerinden faydalanan hastalardan ve onların sirkülasyon yollarından uzak tutulması daima ihtiyaç oluşmadan önce öngörülüp, seri biçimde halledilmesi gereken süreçlerdir.

Bu süreçlerin içerdiği zorluk sadece mevcut alan ve servislerin boşaltılarak pandemiyle ilgili alanlara çevirilmesinden ibaret değildir. İnsan kaynağını da etkin ve tasarruflu kullanmak adına “ihtiyaca göre” prensibiyle adım adım ilerlemeyi mümkün kılacak olasılıklar hesabı yapmalı ve buna göre hareket etmelidir. Anahtar kelimesi “izolasyon”

olan bir mücadelede COVID hastaları için bazı alanların boşaltılmasının yeterli olmayacağı, gerek hastaları, gerekse çalışanları koruyabilmek adına fiziki mekanlarda izolasyon sağlayıcı bir takım tadilatların da zorunlu olabileceği unutulmamalıdır.

Finansal yapı

İster devlet hastanesi ya da devlet üniversitesi, ister vakıf üniversitesine bağlı bir hastane, isterse ticari amaçla kurulmuş bir özel hastane olsun, büyük ya da küçük, tüm sağlık kuruluşlarının öngörülebilir gelecek için hazırlamış olduğu bir bütçe ve buna sadık kalarak yürüttüğü bir işletme politikası mevcuttur. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hayatın tüm alanlarındaki öngörülebilir planları alt üst eden COVID-19 pandemisinin hastane bütçelerini olumsuz etkilememesi düşünülemez.

Rutin ve planlı sağlık hizmetlerinin aniden, dramatik biçimde kesintiye uğraması, gelir üreten işlemlerin sonlanması ve tüm çalışanların zorunlu olarak hemen hiçbir maddi getirisi olmayan hizmetlere yönlendirilmesi, pandemiyle ilgili koruyucu ekipman ve ilaç gibi sarf malzemelerinin hem tüketiminin, hem de birim fiyatlarının artması, pek çok pandemi hastasının ihtiyaç duyduğu nitelikli sağlık hizmetlerinin (yoğun bakım, antiviral ilaçlar, testler v.b.) yüksek maliyetli olması tüm sağlık kuruluşları gibi bizim hastanemizin finansal dengesini de etkilemiştir. Bu durumun, bizimki gibi, kar amacı gütmeyen için yedek sermaye birikimi de, devlet hastaneleri gibi düzenli gelir teminatı da olmayan vakıf hastanelerinin sırtına daha büyük zorluklar ve riskler yükleyeceği şüphesizdir. Bu yüzden eldeki kısıtlı maddi imkanların en kritik alanlardan başlayarak planlı ve ölçülü biçimde kullanılması, pek çok özel sektör kuruluşunda yaşanan ve çalışanların moral motivasyonlarını bozan “maaş kaygısı”nın gündeme hiç gelmemesinin temini, elde edilen kısıtlı bağış gelirinin en gerekli harcamalara kaydırılması ve tüm bu süreçte hizmet kalitesinden ödün verilmemesi aynı anda başarılması gereken işlerdir.

Yukarıda en önemlilerini kısaca özetlemeye çalıştığım, ancak kesinlikle bu kadarla sınırlı olmayan zorlukları dışarıdan bakan gözler için artık birkaç sayı ve istatistiki bilgiden, birkaç televizyon haberi ve sosyal medya paylaşımından ibaret hale gelen COVID-19 pandemisiyle tereddütsüz ve yürekten bir mücadele yürütmüş olan 150 yıllık bir vakıf hastanesi ve onun fedakar çalışanları pandeminin ilk dalgası süresince göğüslemek zorunda kaldı. Geçtiğimiz 6 ay boyunca edindiğimiz asıl tecrübe küresel salgınlarla mücadele konusunda hiçkimsenin yeterince tecrübeli ve hazırlıklı olmadığı, bildiğimizi sandığımız şeylerin bilmemiz gerekenlerin küçük bir parçası dahi olamayacağı, bilim ve teknolojiye kat ettiğimizi sandığımız mesafelerin aslında bizi gözle görülmeyecek kadar küçük bir tehdide karşı korumakta bile yetersiz kaldığını görmek oldu.

COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNİN YÖNETİLMESİNDE AİLE HEKİMLERİNİN ROLÜ

Doç. Dr. Aclan ÖZDER

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

Özet

Aile hekimleri COVID-19 pandemisi sürecinin başından itibaren basamaklandırılmış sağlık sistemimizin her basamağında, oldukça geniş görev sahasında hizmet vermektedirler. Bu hizmet sahası birinci basamak aile sağlığı merkezlerini, ikinci ve üçüncü basamak hastanelerin COVID servislerini, acil servislerini, triaj ve COVID polikliniklerini kapsamaktadır. Bunun yanında aile hekimlerinin hastayla ilk temas noktası olarak erken tanı ve hastalığın yayılmasının kontrol altına alınmasında, koruyucu hekimlik kapsamında hasta ve yakınlarının eğitim sürecinde, filyasyon çalışmalarında, kapsamlı ve sürekli bakım ilkesi çerçevesinde evde takip ve tedavi edilen hastaların izleminde aktif görev ve sorumlulukları vardır. Güncel veriler ışığında, sağlık bakanlığının ve bilim kurulunun önerileri doğrultusunda aile hekimleri de pandemi ile mücadele için tüm gücüyle çalışmaya devam etmektedir. Anahtar Kelimeler: COVID-19, Pandemi, Aile Hekimliği

Çin'in Wuhan kentinde 31 Aralık 2019'da etyolojisi açıklanamayan pnömoni vakaları bildirildi. Bu salgının sebebinin yeni tür bir coronavirüse bağlı olduğu tespit edildi. Virüs tüm dünyaya yayılarak bir salgın haline dönüştü ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020'de resmi olarak pandemi ilan edildi. Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020 de bildirildi. Bu tarihten itibaren vaka sayısı global olarak her geçen gün artmaya başladı. Pandemi ile mücadele açısından çeşitli önlemler ve tedbirler alındı. Sağlık Bakanlığı tarafından, dünyada vakalar artmaya başlayınca çeşitli akademisyenlerden oluşan bir Bilim

Kurulu oluşturuldu. Bilim kurulunun önerileriyle birlikte kapsamlı tedbirler alındı ve ilgili kurulca düzenlenen ve gelişmelere göre güncellenen COVID-19 rehberi oluşturuldu. Salgını kontrol altına almak adına elektif olan tüm muayene, işlem ve ameliyatlara ertelendi. Acil olmayan bu hasta grubu aile hekimliklerine yönlendirildi. İvedilikle aile hekimlerine aile sağlığı merkezlerinde (ASM); pandemi eylem planının oluşturulması ve karar defterine işlenmesi ve triaj yapılması önerilmiştir. İlk temas noktası olması riskler içermekle beraber hastalığın tanıl原因ılmasında, erken tedavi ile hastalık sürecinin kısaltılmasında ve hastalığın yayılmasının kontrol altına alınmasında kilit rol oynamıştır. Bunun yanında filyasyon konusunda da aile hekimleri önemli rol almışlardır.

Aile hekimlerinin kendi görev ve sorumluluklarına pandemiyle birlikte ek sorumluluklar eklenmiştir. Bu görevler, hasta sağlığının korunması ve geliştirilmesi için, gerekli olan bilgi, beceriye sahip olmak ve bunları hastaya kazandırmak, hasta bakımı ve gerekli takibini yapmak , aile sağlığı merkezini uygun teknoloji ile donatıp bireye özgü sağlık bakımı sunmaktır. Asemptomatik ve hafif seyirli vakaların COVID-19 hastalarının çoğunluğunu oluşturması, bu grubun aile sağlığı merkezlerinde tedavi ve gereksinimlerinin karşılanması pandemiye aile hekimliğinin rolünün ve salgın ile mücadeledeki payının önemini göstermektedir. Buna ek olarak COVID-19 nedeniyle hastanelere gitmekten çekinen halk temel sağlık hizmetlerinin karşılanması için de aile sağlığı merkezlerine başvurmuşlardır.

Mortalite bakımından daha yüksek risk altında olan sosyoekonomik düzeyi düşük, engelli yada ruhsal hastalığı olanlar hastanelerden doğrudan bakım alma konusunda zorluk yaşamışlardır. Aile hekimliğinin kayıtlı hastaları arasında yer alan bu grubun yönetiminde ve korunmasında evde sağlık hizmeti kolaylık sağlamıştır.

Ülkemizde aile hekimleri birinci basamak öncelikli olmak üzere sağlık sistemimizin her basamağında pratisyen, tıpta uzmanlık öğrencisi, uzman, yardımcı doçent, doçent ve profesör doktorlarıyla özveri ile

çalışmakta olan geniş bir ailenin mensubudurlar. Her zaman olduğu gibi COVID-19 pandemisi boyunca da olanca gayretleri ile sürece dahil olmuşlar, pandemiyle mücadele kapsamında her türlü sağlık kuruluşunda hizmet vermiş ve halen vermektedirler. Pandemi harici dönemde ASM' lerde aile hekimleri başına günlük hasta müracaat sayısı 60-70 , ASM başı ortalama günlük müracaat sayısı birim sayısına bağlı olarak değişmekle birlikte 100-200 arasındır. Hastalar aile hekimliklerine muayene olmak, kronik hastalık takibi, koruyucu sağlık hizmetleri, küçük girişimsel işlemler ve çeşitli sağlık raporları için başvurmaktadır. Aile hekimliğinin hasta popülasyonu da geniş bir yelpazededir. Yaşlı, çocuk, gebe gibi farklı hasta gruplarının aynı anda hizmet almak için başvurabileceği göz önünde bulundurulduğunda bu hastaların iyi planlanmamış bir triaj yönetimi ile olası COVID-19 vakaları ile teması ve bulaşma olma ihtimali kaçınılmazdı. Bu konudaki belirsizlikleri önlemek ve bir standart oluşturmak adına COVID-19 Salgın Aile Sağlığı Merkezi Rehberi oluşturuldu. Triaj kuralları, gebe, yaşlı ve çocuklar için ayrı bir saat planlanması, koruyucu sağlık hizmetlerinin devamı da dahil olmak üzere oldukça ayrıntılı ve yol gösterici bir rehber hazırlandı. İlaç tekrarı, dermatolojik sorunlar, gündelik şikâyetler için hastaların evlerinden çıkmasını önlemek ve ASM' ye virüs taşıması ya da virüse maruz kalması riskini azaltmak için telefon veya mesajla ulaşılması önerildi. Ayrıca COVID tanılı ya da eve gönderilen hastaları izlemek için de öncelikle teletıp uygulaması gündeme getirildi. Aile hekimliği, diğer klinik branşlardan farklı olarak kişinin yaş, cinsiyet, hastalık, organ sistemi, fiziksel veya mental durumuna bakılmaksızın sağlık hizmeti ve bakımı alabildiği bir disiplindir. Çoğu zaman hasta ile ilk temas noktasıdır ve hastanın kapsamlı değerlendirilmesi ile sürekli bakım gerektirir. Bakım sürekliliği aile hekimliği branşının temel özelliklerindendir. Bu sayede hasta ile hekim arasında güvene dayalı bir ilişki kurulur. Bunun sonucunda sadece biyolojik olarak değil, sosyal ve duygusal olarak da iyilik halinin tesisi mümkün olur. Bakım sürekliliği ilkesi kapsamında aile hekimleri, her bir vakanın tespit anından iyileşme

sürecine kadar multidisipliner, etkin ve etkili koordinasyon ve işbirliği çabalarını da yürütür.

Aile hekimleri kronik hastalıkların izleminin yanında akut gelişen tablolara tanı koyma ve süreci yönetme, sağlıklı çocuk izlemi ve aşılama, gebe takibi, yaşlı ve engelli hasta bakımı gibi birçok alandan sorumludur. Toplum sağlığı açısından çok önemli olan bu hizmetler pandemi süresince de alınan ek önlemlerle devam etmektedir.

Aile hekimliği branşının temel özelliklerinden bir diğeri koruyucu hekimlik ile hasta ve hasta yakınlarını eğitme sorumluluğudur. Pandemi süresince virüsten korunma tedbirlerinin öğretilmesinde hasta ile ilk temas noktası olan aile hekimlerinin büyük katkısı olmuştur. Aile hekiminin hizmet verdiği hasta popülasyonu tarafından tanınmış ve kabul edilmiş olması koruyucu sağlık hizmeti kapsamında yürütülecek sağlık eğitim programında yetişkin eğitiminin en zor kısmı olan edinilmiş tutum ve davranışlarda değişiklik yaratma sürecini kısaltır. İlk temas noktası olması riskler içermekle beraber hastalığın tanılandırılmasında, erken tedavi ile hastalık sürecinin kısaltılmasında ve hastalığın yayılmasının kontrol altına alınmasında kilit rol oynamıştır. Bunun yanında filyasyon konusunda da aile hekimleri önemli rol almışlardır.

Hastaneye yatış gerekmediği durumlarda hastalar evde tedavi ve takip edilebilmektedirler. Hastaneye yatırılıp sonrasında taburcu olan hastalar da iyileşme süreçlerini evde tamamlayabilirler ve bu süreçte aile hekimleri tarafından takip edilirler. Pandemi şartlarında hastanede hekimlerin dönüşümlü çalışma düzeninden kaynaklanabilecek bilgi kopuklukları bu sayede önlenmiş olur.

Aile Hekimliği Uzmanlık eğitimi kapsamında üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinde asistan hekim, uzman, doçent ve profesör olarak görev yapan hekimlerimiz 2.- 3. basamak yükünü azaltmış olup, ASM'lerde görev yapan uzman ve pratisyen aile hekimleri birinci basamakta hizmet vermektedir. Pandemi ile mücadelenin başarılı olabilmesi için gerekli ekipman ve sağlık personeli sayısının eksiksiz

olması gerekmektedir. Aile hekimleri ülkemizde birçok alanda hizmet vermekte olan oldukça büyük bir topluluktur. COVID-19 ile mücadelede COVID-19 polikliniklerinde , servislerinde, yurt dışı seyahat öyküsü sonrası karantina altında tutulan olası vakaların yurtlardaki takibinde ve karantina uygulanan hastaların evde telefonla takibinde görev alıp bu pandemi sürecinin merkezinde yer almışlardır. Aile hekimliği çalışma disiplini hasta hekim arasında bir güven ortamı oluşmasını ve hekime kolay ulaşılabilirliği mümkün kılar. Bilinmezlik, güvensizlik, yalnızlık, sevdiklerinin zarar görmesinden korkma, destek ve kendine güven eksikliği hastaların yoğun stres altında kalmalarına sebep olmuştur. Hastalar bilgi ve tavsiye için aile hekimlerine başvurmuşlardır. Kriz, aile tıbbını, geleneksel olarak hastane merkezli bir sağlık sistemi olan ülkeler arasında bile sağlık sisteminin merkezine koymuş ve güçlü yönlerini vurgulamıştır. COVID- 19'un gerçek prevalansı, kümülatif insidansı ve mortalitesi hakkında güvenilir veriler elde etmek için aile hekimleri kayıt sistemleri ile önemli bir rol oynar. COVID testi pozitif gelen hastaların yanında tipik COVID benzeri semptomların olmasına rağmen test edilmemiş ve çoğunlukla hastaneye yatmadan evde iyileşen hastaların da kayıt altına alınması gerçek istatistiksel verilerin oluşmasına katkı sağlar. Birinci basamak sağlık bilgi sistemlerimiz, çok sayıda klinik veri içerir. COVID-19 ile ilişkili olabilecek temel fiziksel özelliklerin (yas, cinsiyet, boy, kilo), yaşam tarzı faktörleri, semptomlar, belirtiler, laboratuvar test sonuçları, komorbid durumlar ve ilaç kayıtları bir sonraki COVID-19 dalgasına karşı savaşmak için yeni tutum ve yaklaşımlar belirlenmesinde oldukça değerli olacaktır. Hastalık oluşumu, risk faktörleri ve koruyucu faktörler, tanı modelleri ve önce kimin aşılması gerektiğini belirlemek gibi konularda yol gösterecektir. Tıbbın duygusal ve de bilimsel yönüyle ilgilenen aile hekimliği, sayısal çoğunluğu ve çeşitli basamaklarda görev alması sebebiyle salgının üstesinden gelmede merkezi bir rol oynamaktadır. Hem klinik tecrübesi ile hasta yönetimi hem de COVID-19 araştırmaları için sorumluluk almak, aile hekimliğinin halk sağlık bakımı için önemini yeniden tanımlayacaktır.

Aile hekimliğinin tanımlanmış belirli bir popülasyonla süreklilik arz eden bir iş hayatı içinde olması, birçok sahada retrospektif çalışmalar imkan bulurken bu süreçte kıymet değeri daha yüksek olan prospektif çalışmalara imkan tanır. Bu kapsamda aile hekimleri, popülasyonun sosyodemografik özelliklerine hakim olma şanslarını kullanarak pandemi sürecinde COVID-19'un gerek bulaşma gerekse tedavi ve iyileşme sürecinde hastalığın seyrini etkileyebilecek tüm bağımlı ve bağımsız değişkenleri daha net bir şekilde tanımlayıp risk faktörlerini somut bir şekilde süratle ortaya koyabilirler. Bu risk faktörlerini kontrol altına almak ise multidisipliner etkin bir çalışma sürecini zorunlu kılar.

Birinci basamağın yanısıra entegre hastaneler, ikinci ve üçüncü basamak hastanelerde COVID poliklinik ve COVID servislerinde, acil servislerde ve triajlarda da aile hekimleri görev almaktadırlar. Bu süreçte tüm sağlık camiasında olduğu gibi aile hekimleri arasında da enfekte olan ve maalesef hayatını kaybeden meslektaşlarımız olmuştur. Onların üstün hizmetleri, gayretleri ve fedakarlıkları her zaman minnetle anılacaktır.

Pandemi süresince sağlık bakanlığı ve bilim kurulunun öneri ve kararları doğrultusunda tüm gücüyle çalışmakta olan aile hekimleri, sürecin başından beri olduğu gibi süreç boyunca da motivasyonlarını kaybetmeden olağanca gayretleri ile çalışmaya devam edeceklerdir.

Sonuç

Ülkemizde aile hekimleri geniş hekim kadrosuyla, sağlık sistemimizin her alanında oldukça geniş bir yelpazede görev ve sorumluluklara sahiptir. COVID-19 pandemisi süreci boyunca hastalığın teşhis ve tedavisi, yayılımının önlenmesi, fiyasyon çalışmaları, halkın bilgilendirilmesi ve tedbirlere uyumun artırılması, süreç boyunca rutin sağlık hizmetlerinin aksamadan devamının sağlanması hususunda tüm hekimleri ile özveriyle çalışmaktadır. COVID-19 pandemisi sürecinde ağır hastaların takipleri hastanelerde yapılmaktadır ancak salgının kontrolü aile hekimliği ile mümkün olmaktadır. Aile hekimliği hekim kadrosu ve sorumluluklarıyla oldukça özveriyle çalışmaktadır.

Kaynaklar

- 1) Akman M. Türkiye’de birinci basamağın gücü. Türk Aile Hek Derg 2014;18(2): 70-78
- 2) Çiftetepe Öztürk D, Dağdeviren N. Hekimlik pratiğinde etkili iletişimin yeri. Eurasian Journal of Family Medicine 2018;7(2):41-46
- 3) Gülcemal E, Keklik B. Hastaların hekimlere duydukları güveni etkileyen faktörlerin incelenmesine yönelik bir araştırma. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2016;8(14):64
- 4) İğde FA, Şahin G. Aile hekimliğinde hasta hekim görüşmesi. Türkiye Klinikleri J Fam Med- Special Topics 2017;8(2):103-6
- 5) Kringos DS. The importance of measuring and improving the strength of primary care in Europe: results of an international comparative study Turk Aile Hek Derg 2013;17(4):165-79
- 6) McWhinney IR, Freeman T. Hasta hekim iletişimi. Gündal AD (çeviri ed.) McWhinney’in aile hekimliği. 4. Baskı. Adana: Çukurova Nobel Tıp Kitabevi;2016:173-202
- 7) Özcan F, Ünlüoğlu İ. Türkiye’de ve dünyada aile hekimliği. Sendrom 1996;8(7):83-5
- 8) Rakel RE. The Family Physician. In: The Textbook of Family Medicine. RE Rakel, DP Rakel (editors) 8th ed., Philadelphia: Saunders;2011:2-19
- 9) Saatçi E. Dergimizin yeni sayısı ve COVID-19 pandemisi. Türk Aile Hek Derg 2020;24(1):1-2
- 10) Starfield B. Is primary care essential? Lancet 1994;344(8930):1129-33
- 11) T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (Sars-Cov-2 enfeksiyonu) rehberi bilim kurulu çalışması (internet) http://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. , erişim tarihi:12.05.2020
- 12) Turgu S, Öztara S, Çaylan A, Dağdeviren N. Birinci basamakta hasta memnuniyeti ve hekim iş doyumunu ile ilişkisi. Türk Aile Hek Derg 2018;22(2):78-91
- 13) T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi <https://COVID-19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> 2- Aktura B. Aile Hekimliği Merkezlerinde Pandemi Yönetimi. The Journal of Turkish Family Physician

- 14) TC Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, 2019
- 15) Sutter A, Llor C, Maier M, Mallen C, Tatsioni A, Weert H, Windak A & Stoffers J (2020) Family medicine in times of 'COVID-19 ': A generalists' voice, European Journal of General Practice, 26:1, 58-60

YAZARLAR

- 1) Aclan Özder
- 2) Gizem Karagözlü
- 3) İrem Elif Çetintaş
- 4) Hale Nur Yaman
- 5) Erkan Bolat
- 6) Mert Çeliktaş
- 7) Ayşegül Cebeci
- 8) Kadir Ugar

COVID-19 VE BENZERİ PANDEMİLER İÇİN İLAÇ GELİŞTİRME

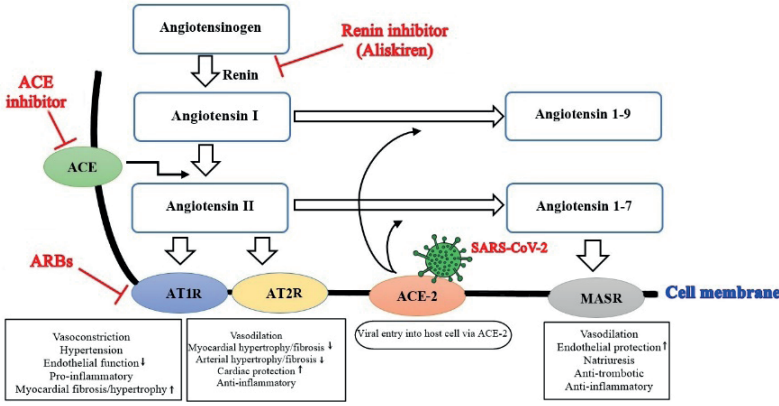
Prof. Dr. A. Akçahan GEPEĞREMEN

*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı*

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV2) hastalığı (COVID-19) ciddi bir pandemiye yol açarak, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Bu virüs memelilerde özellikle solunum sisteminde dominant karakterli semptomlarla seyreden ve bulaşıcılığı oldukça yüksek olan bir virüs olarak göze çarpmaktadır. Zarflı bir RNA virüsü olan SARS-CoV2, Coronaviridae ailesinin Orthocoronaviridae subfamilyasına aittir. Bu ailenin yüzlerce üyesinden sadece 4 tanesinin insanlarda hastalık oluşturduğu bilinmekte olup, geçmişte salgınlara yol açanları; SARS coronavirus (SARS-CoV, 2002-2004 yıllarında), Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV, 2012 Eylül'den itibaren) ve son olarak da 2019 yılı aralık ayında Çin'de ortaya çıkan ve 2020 yılı Mart ayının ortalarında Dünya Sağlık Örgütü; WHO tarafından, gecikmeli de olsa, pandemi ilan edilmesine sebep olan SARS-CoV2 olarak sayılabilir. SARS-CoV2, daha önceki MERS ve SARS infeksiyonlarına göre çok daha fazla bulaş ve daha az letalite yapma özelliklerine sahiptir.

COVID-19 pandemisinin akut tedavi stratejileri incelendiğinde, genellikle semptomatik ve destekleyici tedavilerin uygulandığı, bunlar içerisinde de solunum sistemini koruyucu ve destekleyici tedavilerin ve antikoagölan ilaçların hayat kurtarıcı olduğunu ifade etmek gerekmektedir. Diğer taraftan, bulaşı azaltmak, enfekte kişilerde virüsün replikasyonunu önlemek için de birçok ilacın adı geçmiş ve denenmiştir. Bunları genelleyecek olursak; başta ribavirin, favipiravir, remdesivir (RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri), Lopinavir ve dopinavir (3-kemotripsin benzeri proteaz inhibitörleri) olmak

üzere bazı antiviral ilaçlar, orta-ağır klinik tabloya sahip hastalarda görülen sitokin fırtınasının en önemli öğeleri; IL6'yı antagonize eden Tocilizumab, Sarilumab ve IL1'i antagonize eden; Anakinra gibi immunomodülatör ilaçlar, akut inflamatuvar cevabın baskılanmasına yönelik olarak kullanılan Thalidomide ve Pirfenidone, antimalaryal ilaçlardan (Birçok mekanizma yanı sıra, immunomodülatör etkileri ile) Klorokin, Hidroksiklorokin ve Meflokin, KOAH ve AIDS tedavilerinde kullanım için ruhsatlı olan; N-Asetil sistein, hipertansiyon ve kalp yetmezliklerinde sık kullanılan Anjiotensin reseptör blokleri; Losartan, Multipl Skleroz (MS) tedavisi için onaylı Sfingosine-1-fosfat reseptör modülatörleri, TMPRSS2 inhibitörü; Camostate, virüsün membran füzyonunu inhibe eden; Arbidol (S1 spike protein ile ACE2 ilişkisini engelleyerek), antiparaziter veteriner ilacı; İvermektin ve hatta geleneksel tedavi ajanı cephartine'dir. Bu moleküllerin ortak özelliği; tamamının en az bir ülke Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış olmasıdır. Akut çözüm gerektiren pandemi gibi durumlarda yapılan bu uygulama, yeniden konumlandırma olarak adlandırılmaktadır. Yeni bir ilaç adayı molekülün COVID-19 tedavisi için ruhsatlandırılması, standart yasal prosedürlerin izlenmesi durumunda, en iyi ihtimalle 10 yıl sürecektir. Oysa ki, yukarıda sayılan ve başka endikasyon için ruhsatlandırılmış bir ilacın COVID-19 tedavisinde denenmesi, o ülkenin sağlık otoritelerinin izni ile gerçekleştirilebilmektedir. Diğer taraftan, birbirlerinden çok farklı etki mekanizmalarına sahip olan bu kısıtlı sayıda ilacın COVID-19 tedavisi için seçilmesi rastgele veya tesadüfen yapılmamaktadır. Hastalık etkeninin vücuda ve hücreye girişinden itibaren, hücresel düzeyde kademeli olarak yaptığı bilinen tüm değişiklikler ve bu değişikliklere hücrelerin verdiği cevaplar, bilgisayar yazılımları aracılığı ile var olan tüm ruhsatlı ürünler ile etkileşim modellemelerine tabi tutulmaktadır. Bu denemelerin Farmakolojik karşılığı; *in silico* testler olup, sonuçta etkili olma ihtimali yüksek olan az sayıdaki ruhsatlı ilaç, bu endikasyonda olduğu gibi denenmekte ve etkili bulunanlar tedavi protokollerine eklenmektedir.



Yukarıdaki şekilde Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) basitleştirilmiş şematik çiziminde de açıkça görülebileceği gibi, SARS-CoV2 hücre membranında bulunan ve bazı fizyolojik fonksiyonlara aracılık eden metalloprotein yapısındaki ACE-2 enzimini reseptör olarak kullanmakta ve yüksek afinite ile bağlanmaktadır. İnsan vücudunda eksprese edilen ACE-2'nin %80'den fazlası tip II pnömositlerde var olup, %10 civarında enterositlerde, ve daha az olarak ise; kalp ve böbrek dokusunda bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda ACE-2'nin anjiotensin II'yi, anjiotensin 1-7'ye katalize ettiği, oluşan bu ürünün MAS reseptörlerini uyardığı ve akciğerlerde enflamasyon ile seyreden patolojik durumlarda koruyucu etki gösterdiği, vazodilatatör, natriüretik/diüretik, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkilere aracılık ettiği bilinmektedir. SARS benzeri virüsler, ACE-2 enzimine spike-1 (S1, dikensi çıkıntının N-terminali) aracılığı ile bağlanmakta, aynı dikensi çıkıntının C-terminali (S2) aracılığı ile bu fizyolojik yapıyı bölerek, endositoza uğramaktadır. SARS-CoV ile SARS-CoV2 spike proteinlerinin aminoasit dizilimi %76 oranında benzeşmektedir. Bu olayın gerçekleşmesinde ACE-2 dışında, tip II transmembranal serin proteaz enzimler olan HAT (human airway trypsin-like protease) ve özellikle de TMPRSS2 çok büyük önem taşımaktadır. Virüsün dikensi çıkıntısındaki 697-716. aminoasit dizinleri arasındaki arginin ve lizin

rezidüleri TMPRSS2 enziminin, 667. pozisyonundaki arginin ise HAT enziminin aktivitesini gerçekleştirdiği, yani virüsün spike proteinlerini ACE-2 ile iletişime geçiren lokalizasyonlar olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan disintegrin & metallopeptidase domain 17 (ADAM17) enziminin, ACE-2'nin SARS-CoV2 tarafından uyarılmasını takiben aktive olduğu ifade edilmektedir. Ancak bilindiği kadarı ile virüsün S1 ile transmembranal lokalizasyonlu enzimatik reseptörüne bağlanıp, S2 ile devam eden hücre içine giriş sürecinde, TMPRSS2 ve ADAM17 enzimleri birbiri ile kompetisyona girmekte, ancak virüsün hücre içine girişi sadece TMPRSS2 aracılığı ile olabilmektedir. Aynı zamanda ADAM17'nin aktive veya inhibe edilmesinin, SARS-CoV'un hücreye penetrasyonunu değiştirmedeği ispatlandığı için, bu enzimin farmakolojik manipülasyonu klinik bir önem taşımamaktadır (1). Yazının ilerleyen bölümlerinde daha detaylı olarak anlatılacağı gibi, endo-lizozomal proteazların, özellikle de Furin ve Cathepsin-L'nin virüsün hücre içine girişinde önemli rolü olduğu belirtilmektedir.

436 Bu verilerin SARS Coronavirus enfeksiyonlarından elde edildiği, influenza ve metapneumovirus için de geçerli olması sebebi ile, diğer insan respiratuar virüs enfeksiyonları ve SARS-CoV-2 için de büyük oranda geçerli olduğu varsayılmaktadır. Yukarıda adı geçen enzimler içerisinde kilit role sahip olanın TMPRSS2 olduğunun anlaşılması ile, önemli bir ilaç hedef noktası olduğu düşünülebilir. Aslında 1980'lerde Japonya'da sentezlenen ve ruhsatlı olarak sadece bu ülkede bulunan Camostat mesilate'in, selektif ve yüksek afinite ile TMPRSS2'yi inhibe ettiği bildirilmektedir. Kronik pankreatit ve post-operatif reflü özefajit tedavilerinde halen bu ülkede kullanılan ilaç, 600 mg/gün ve 8 haftalık kullanımda hiç advers etki göstermez iken, aynı sürede 900 mg/gün kullanımında ödem ve ürtiker yapabildiği belirtilmektedir (2). SARS-CoV salgını sırasında *in vitro* olarak ve farelerde denenmiş olan bu ajanın IC₅₀ değeri 0.68 nM olarak bulunmuştur (3). Ancak insanda SARS-CoV-2'nin hücreye penetrasyonunu önleyecek dozu ve daha da önemlisi TMPRSS2'ye afinitesinin virüsten daha yüksek olup olmadığı net değildir. Benzer şekilde TMPRSS2 enzimi bloke ettiği belirtilen ve

birçok ülkede ruhsatlı olarak pazarlanan ilaç; Bromheksindir. Mukolitik ve antitüsif olarak kullanılan bromheksin'in pulmoner ve bronşiyal epitel hücrelerinde plazmaya göre 4-6 kat daha fazla konsantrasyonda olduğu, SARS-CoV-2 için IC_{50} değerinin de; 0.75 mM olduğu ifade edilmektedir (4). Yani camostatine göre çok daha zayıf etkili olduğu çıkarımında bulunulabilir. Diğer taraftan TMPRSS2'nin önemli bir tedavi hedefi olduğunun anlaşılmasından itibaren, gabexate mesilat ve nafamostat mesilat gibi benzer moleküllerin camostat ile karşılaştırılmaları da hız kazanmış olup, nafamostat'ın TMPRSS2'yi camostat mesilat'dan 15 kat daha selektif inhibe ettiği rapor edilmiştir (5). Aşı ve ilaç araştırmaları için, viral S glikoprotein ve ACE-2 inhibisyonu yanında, TMPRSS2 inhibisyonu yapan moleküllerin önemi de burada açıkça görülebilmektedir.

Benzer şekilde, SARS-CoV-2'nin hücre içerisine replike olmak üzere girişinde bir diğer önemli etken de; endo-lizozomal enzimlerin aktivasyonudur. Endolizozomal enzimlerden; cathepsin-L, furin ve tripsin ekspresyonunun azaltılmasının, viral füzyonu bloke edebileceği varsayımı ile bu konuda da ciddi çalışmalar yürütülmeye başlanmıştır. Cathepsin-L'nin bloke edilebilmesi için çok yakın zamanda yapılan bir *in silico* çalışmada, ruhsatlı ilaçlar içerisinde etki gösterme potansiyeli en güçlü ilaç adayının; influenza ve Parkinson hastalığında da kullanılan amantadin olduğu öngörülmüştür (6). Daha potent cathepsin-L inhibitörleri geliştirilmesi amacı ile denenen SID 26681509 molekülünün *in vitro* şartlarda SARS-CoV-2'nin hücreye girişini %76 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Üzerinde çalışılan diğer cathepsin-L inhibitörlerine örnek olarak; E63c, E64d ve MDL28170 verilebilir. Furin ise hem lizozomlarda, hem de cathepsin-L'den farklı olarak ekstrasellüler ortamda da bulunan bir enzim olup, HIV ve diğer coronavirus enfeksiyon patolojilerinde önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Ekstrasellüler kompartmandaki furin'in hem S1 ile ACE-2, hem de S2 ile TMPRSS2 arasındaki reaksiyonları kolaylaştırdığı, aynı zamanda lizozomal furin'in de cathepsin-L gibi hücre içindeki

viral hareketliliğe katkı sağladığı belirtilmektedir (7). 2019 Yılında yeni jenerasyon furin inhibitörlerinin sentez yöntemleri ve antiviral aktiviteleri rapor edilmiş olup, tümünün hücre dışı furini oldukça düşük konsantrasyonlarda (0.5-1 nM) antagonize etmelerine rağmen, hücre içindeki furin aktivitesinin inhibe edilmesinde yetersiz oldukları belirtilmektedir (8). Furin ve cathepsin-L gibi lizozomal enzimlerin proteolitik aktivite gösterebilmesi ve virüsün hücre içindeki döngüsüne hazırlanabilmesi için, intralizozomal pH'nın azalması, yani asidik yöne kayması gerekmektedir. COVID-19 salgınının başladığı andan itibaren tartışılan ve birçok ülkede kullanılan sıtma ilaçlarından klorokin ve derivelerinin, intrasellüler asidik organellerde birikme eğilimi gösterdiği, intralizozomal pH'ı yükselttiği ve böylece furin ve cathepsin-L'yi inhibe etmiş olabileceği tartışılmaktadır. Klorokin deriveleri ile beraber kullanılan azitromisin'in de tek başına lizomotropik aktivitesi bulunduğu, luminal pH'ı bazikleştirerek buradaki enzimlerin aktivitelerini bloke ettiği iddia edilmektedir. Klorokin türevlerinin azitromisin ile kombinasyonunun da sinerjistik etki gösterdiği ispatlanmıştır (7). Benzer şekilde, vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid yapıları antibiyotiklerin de lizozomlarda birikerek cathepsin-L'yi direkt olarak inhibe ettiği ve COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Burada belirtilen ve başka endikasyonlar için ruhsatlandırılmış olup, endolizozom üzerinden etki gösteren bazı ilaçların aktif olarak pandemi esnasında kullanıldığı ve kısmen etkili olabildiği görülmektedir. Ancak bu ilaçların nonspesifik etkileri sebebi ile sadece endozom/lizozom üzerinde etkili olmayıp, birçok organ ve organelde etki göstermeleri ve bazı advers etkiler oluşturmaları söz konusudur. Bu sebeple ilerleyen süreçte yeni jenerasyon ve daha selektif ilaçların geliştirilmesi gündeme gelecektir. Bu grup ilaç adaylarının hücre içine penetrasyonunun istenilen düzeyde olabilmesi için, düşük molekül ağırlıklı, lipofilik ve nötr elektrik yüklü olmaları gerekliliği düşünüldüğünde, ACE-2 veya TMPRSS2 gibi ekstrasellüler oluşumlar üzerinden etki gösteren ilaçlardan daha pahalı ve yüksek teknoloji ile üretilmiş olma gerekliliği aşıkardır.

Rekombinant teknikler kullanılarak insan proteinini laboratuvar ortamında sentezlemenin mümkün ama pahalı olduğu gerçeğine rağmen, en etkili ve hızlı tedavi yöntemi olarak bu ve benzer pandemilerde düşünülmesi gerekmektedir. Virüsün hücreye giriş kapısı olan ACE-2'nin rekombinant (hACE-2) teknoloji ile solubl formda üretilmesi, yani virüsün yalancı reseptörüne bağlanmasını sağlayarak hem fizyolojik öneme sahip olan naturel ACE-2 popülasyonunu korumak, hem de viral etkenin hücre içine girişini azaltmak amaçlanmaktadır. Bu yönde yapılan bir çalışmada 10 ve 50 mg/ml konsantrasyonlarda *in vitro* denenilen hACE-2'nin beklenildiği gibi son derece başarılı olduğunu görebiliyoruz (9). Diğer taraftan rekombinant insan monoklonal antikor veya aşı üretimi de aynı şekilde mümkün olmasına rağmen, SARS-CoV-2'nin oldukça hızlı mutasyon geçirmesi sebebi ile, solubl hACE-2 üretimi için emek harcanması, gelecek pandemilere hazırlıklı olmak açısından daha önceliklidir. Çocukların COVID-19'dan erişkinlere göre daha az etkileniyor olmasının sebebi olarak; çocuklardaki ACE enzimlerinin daha yüksek aktivite gösteriyor olması ihtimali üzerinde durulmakta olup, fizyolojik ACE-2 popülasyonunun COVID-19'a rezistans açısından önemi ve korunmasının gerekliliği de tartışılmaktadır (10). ACE-2 enzim inhibitörleri, gelecekte olması muhtemel benzeri pandemileri tedavi etmek ve önlemek için farmakoekonomik ve etkililik kriterleri açısından en uygun seçenek gibi görünmektedir. ACE-2 enzimini inhibe etme potansiyeli taşıyan moleküllerin profesyonel anlamdaki ilk dizaynı ve sentezi 2002 yılında yapılmış, ancak bunların enzime bağlanma noktaları ile, SARS virüsünün enzime bağlanma noktalarının farklı lokalizasyonlar olduğu ve virüsün hücre içine girişine ve hastalığın ilerlemesine olumlu bir etki yapmadığı belirtilmiştir (11). İlerleyen süreçte bazı yeni jenerasyon ACE-2 inhibitörleri (DX-600, MLN-4760, VE-607, N-2195, G-3050 vs.) sentez edilmesine rağmen halen preklinik test aşamasında olduğu görülmektedir ve ne yazık ki bu gruptan kullanılmaya hazır bir ilaç bulunmamaktadır (12).

COVID-19 tedavisi için günümüzde kullanılan ve gelecek için tasarlanan tedavi stratejilerini başlıklarla ifade etmek gerekirse; I. Aşı çalışmaları, II. Plazma-antikör tedavisi (Hastalıktan iyileşen kişilerden elde edilen), III. Başka endikasyonlar için ruhsatlı ilaçların, COVID-19 endikasyonunda kullanılması (Yeniden konumlandırma), IV. Sitokin fırtınasına etkili yeni ve daha spesifik ilaçlar, ve V. Yeni ilaç (*de novo*) geliştirmedir.

Yeni ilaç geliştirme hedefleri ise; A. Yeni ve özgün antiviral ilaçlar, B. Monoklonal antikörler, C. Virüsün hücre içi hareketliliğini engelleyen Furin veya cathepsin-L inhibitörleri, D. Rekombinant Solubl hACE-2 benzeri proteinler ve E. Virüsü hücreye girmeden önce etkisiz kılacak ACE-2 veya TMPRSS2 inhibitörleri olarak 5 alt başlıkta toplanabilir. Ancak *de novo* ilaç geliştirmenin çok yüksek maliyetli olması ve ruhsatlı ilaç haline gelebilmedeki başarı şansının %10'un altında kalması sebebi ile ilaç endüstrisinin bu alanda, sağlık otoritelerinden daha az istekli olması söz konusudur. Bu sebeple de ilerleyen süreçte COVID-19 ve benzeri salgınlar için "yeniden konumlandırma" yolunun daha fazla tercih edildiğine tanıklık edebiliriz. Diğer taraftan, *de novo* ilaç geliştirme seçenekleri içerisinde maliyet ve etkinlik açısından uygun olabilecek en olası bilimsel yönelimin yeni jenerasyon, afinitesi virüsten daha yüksek ve güvenli ACE-2 ve TMPRSS2 inhibitörlerinin sentezlenmesi/ geliştirilmesi olduğu açıktır.

Kaynaklar

- 1) Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014 Jan; 88(2):1293-307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
- 2) Uno Y. Camostat mesilate therapy for COVID-19. *Intern Emerg Med.* 2020 Apr 29;1-2. doi: 10.1007/s11739-020-02345-9.
- 3) Zhou Y, Vedantham P, Lu K et al (2015) Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res* 116:76–84.
- 4) Maggio R. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res.* 2020 Jul; 157: 104837.
- 5) Hoffmann M, Schroeder S, Kleine-Weber H, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020 Apr 20; AAC.00754-20, doi: 10.1128/AAC.00754-20. Online ahead of print.
- 6) Smieszek SP, Przychodzen BP, Polymeropoulos MH. Amantadine disrupts lysosomal gene expression; a hypothesis for COVID-19 treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr 30;106004. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106004. Online ahead of print.
- 7) Abassi ZA, Skorecki K, Heyman SN, Kinaneh S, Armaly Z. COVID-19 infection and mortality: a physiologist's perspective enlightening clinical features and plausible interventional strategies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 May 1;318(5):L1020-L1022. doi: 10.1152/ajplung.00097.2020.
- 8) Van Lam van T, Ivanova T, Hardes K, Heindl MR, Morty RE, Böttcher-Friebertshäuser E, Lindberg I, Than ME, Dahms SO, Steinmetzer T. Design, Synthesis, and Characterization of Macrocyclic Inhibitors of the Proprotein Convertase Furin. *Chem Med Chem.* 2019 Mar 22;14(6):673-685

- 9) Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J. Zhaohui Qian Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9. Characterization of Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2 on Virus Entry and Its Immune Cross-Reactivity With SARS-CoV.
- 10) Zhu L, Lu X, Chen L. Possible Causes for Decreased Susceptibility of Children to Coronavirus. Pediatr Res. 2020 Apr 8. doi: 10.1038/s41390-020-0892-8. Online ahead of print.
- 11) Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, Gramberg T, Pöhlmann S. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2004 Jul 9;319(4):1216-21.
- 12) Tamargo M, Tamargo J. Future drug discovery in renin-angiotensin-aldosterone system intervention. Expert Opin Drug Discov. 2017 Aug;12(8):827-848. doi: 10.1080/17460441.2017.1335301.

DİZİN

A

- Acil 63, 106, 121, 125, 128, 130, 131, 132, 185, 189, 192, 206, 308, 351, 353, 354, 355, 400
Aile Hekimliği 399, 402, 405
Air bubble (hava kabarcığı) işareti 172
Albümin 161, 162
Alphacoronavirus 136
Antidepresanlar 373
Antipsikotikler 374
ARDS 76, 77, 95, 96, 116, 175, 183, 194, 200, 202, 203, 212, 213, 214, 216, 217, 219, 221, 245, 247, 254, 259, 262, 284, 305, 381, 382
Atipik Prezantasyonları 344

B

- Betacoronavirus 136, 137
Beyaz adamın hastalığı 19
Bilirubin 165
Biyoiktidar 61
Bronkoskopi 121, 189
Bulaşıcılık 194
Buzlu cam 171, 172

C

- Catarrhus épidemicus 15
Céphalalgia contagiosa 15
Çin nezlesi 16
Covid-19 13, 22, 53, 54, 55, 67, 73, 74, 75, 76, 78, 85, 86, 91, 92, 93, 97, 98, 112, 113, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 151, 154, 167, 168, 173, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 202, 205, 206, 209, 212, 218, 230, 231, 241, 250, 257, 261, 268, 276, 277, 279, 291, 322, 357, 359, 360, 365, 380, 382, 387, 399, 400, 401, 404, 405, 415

D

- Deltacoronavirus 136
Dengue 74, 290
Deri Bulguları 279

Disease 32, 70, 78, 79, 83, 93, 102, 110, 111, 112, 114, 123, 146, 147, 176, 204, 206,
228, 229, 230, 231, 232, 240, 257, 268, 274, 275, 288, 291, 314, 317, 328,
329, 339, 341, 347, 357, 367, 387
Dispne 73
DSÖ 54, 57, 58, 62, 63, 64, 81, 209, 214, 221, 235, 243, 246, 341, 349, 359, 372,
391, 399
Dünya Sağlık Örgütü 37, 38, 54, 57, 81, 99, 115, 209, 235, 238, 260, 279, 319, 331,
341, 349, 359, 372, 391, 399, 407

E

Entübasyon 210, 214
Epidemiyoloji 57, 193
Eritematöz Döküntüler 281

F

Favipiravir 85, 89, 96, 97, 219
Ferritin 163, 187, 188, 380
Fibrozis 173

G

Gammacoronavirus 136
Grip 13, 22, 24, 30, 35, 37, 48, 51, 52, 53

H

Halo işareti 172
Hava bronkogramı 172
Hemodiyaliz 334, 335
HFNO 212, 213, 214
Hiperakut dönem 174
Hiposmi-tat 303

I

İlaç 54, 140, 198, 200, 295, 338, 373, 401, 414
İlık Alan 128
İmmun sistem 342
İnfluenza 13, 14, 20, 21, 22, 24, 25, 29, 30, 38, 39, 48, 51, 52, 188, 196
influenza basili 21, 35
Infulentia difreddo 14
İnkübasyon 59, 201
İnterferonlar 222
İspanyol Hastalığı 32
İspanyol Nezlesi 39, 40, 41, 42, 43, 44, 47, 50

K

Kaygı 260, 369
Kemoterapi 323
Kişisel Koruyucu Ekipman 353
Klorokin ve Hidroksiklorokin 197, 220
Komorbidite 195, 365
Komplikasyon, S.5 170
Konfüzyon 187
Konsolidasyon 171
Kontamine alan 129, 131
Kontamine alan (Sıcak alan) 129, 131
Konvalesan Plazma 222, 236
Konvalesan plazmanın 222, 238
Koronavirüs 60, 62, 69, 115, 235, 240, 331, 360, 407
Kortikosteroidler 85, 221
Kreatinin 165
Kurier Poznanski 25

L

Laboratuvar 188
Lenfadenopati 173
Lenfopeni 149, 150, 164
Lökositöz 150, 164
Lopinavir/ritonavir 90, 96, 199, 374
Lopinavir / Ritonavir 219

M

Makülopapüler Döküntü (MPD) 282
Miyalji 73, 302, 303
Mobilizasyon 262
Moleküler Testler 140

N

Nodüller 173
Nöromusküler Elektrik Stimülasyon (NMES) 265
Nötrofil 150, 151, 165

O

Ön Triaj 125

P

Palyatif bakım 359, 360, 361, 362, 363

Pandemi 18, 20, 21, 34, 38, 53, 58, 67, 102, 108, 125, 126, 131, 132, 185, 246, 322, 323, 324, 326, 327, 331, 349, 354, 361, 362, 365, 376, 392, 395, 399, 401, 402, 404, 405

Patofizyolojisi

Perikardiyal efüzyon 173

Perinthus ateşi 14

Perküsyon ve Vibrasyon 263

Pnömoni 247, 248

Postüral drenaj 263

Pozisyonlama 261

Prezentasyonları 344

Prokalsitonin 156, 165, 188

Pron Pozisyon 213

Purpurik Deri Döküntüsü, s. 284

R

Rehabilitasyon 4, 243, 246, 257, 259, 260, 266, 268

Remdesivir 92, 93, 96, 97, 98, 198, 205, 206, 220

Risk Toplumu 62, 70

Rus Gribi 18

Rus İstirabı 16

S

Sars-Cov 405

Sars-Cov-2 405

SARS-CoV-2 22, 58, 59, 75, 78, 79, 81, 82, 83, 86, 91, 92, 97, 98, 99, 100, 103, 104, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113, 116, 117, 118, 119, 123, 133, 137, 138, 139, 142, 144, 146, 147, 166, 169, 193, 194, 195, 201, 204, 205, 206, 227, 228, 229, 231, 232, 233, 235, 237, 257, 268, 269, 272, 273, 274, 276, 277, 279, 281, 288, 289, 315, 316, 328, 331, 335, 337, 338, 339, 340, 343, 347, 351, 359, 360, 387, 410, 411, 413, 415, 416

Sedasyon ve Analjezi 226

Sedatif- Hipnotikler 374

Sepsis, s. 165, 229

Subplevral çizgi 172

Suctioning 263

T

Ters halo işareti 172

Tosilizumab 221

Travma 71, 351, 371

Triflo 249, 250

Trombositopeni 152, 153, 165

Troponin 160, 165, 187, 188, 222, 380

Tussi épidemica 15

U

Ultrasonografi

Ürtikeryel Döküntü 283

V

Veziküler Döküntü 284

Virüs Nötralizasyon Testleri 144

W

Wuhan 57, 68, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 83, 92, 99, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 116,
122, 125, 146, 166, 168, 176, 193, 209, 229, 230, 232, 235, 275, 276, 279,
285, 302, 304, 305, 314, 315, 319, 328, 333, 339, 340, 349, 352, 357, 399

Y

Yoğun Bakım 206, 207, 209

“COVID-19 Pandemisinde Hastalık / Hastane Yönetimi” kitabının temel amacı, devam eden pandemiye ve dünyamızın, ülkemizin ileride karşılaşacağı pandemilere yol gösterici bir kaynak sağlamaktır. İnsanlık tarihi bugüne kadar pek çok pandemiyle yüz yüze gelmiştir. Ancak son yüzyılda gelişen tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde insanlık bu derecede masum yollarla bulaşan ve tüm dünyayı kasıp kavuracak bir pandemiye hayal bile edememiştir. COVID-19 pandemisinin başından itibaren devam eden bir yıllık süreçte hastalık tanısı tedavisi ve aşılama çalışmalarına ilişkin birçok kitap yazılmıştır. Kitabımız pandemide hastalığın tedavi ve yöntemine ilişkin bilgileri içerirken hem de hastane yönetimi diğer ciddi hastalık ve acil girişim gerektiren durumların tedavi ve yönetimi konularına da ışık tutmaktadır.