



TÜRK TORAKS DERNEğİ

COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu Güncelleme



Temmuz 2021

COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıtla Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu Güncelleme

Salgında kaybettiğimiz sağlık çalışanlarımızın anısına saygı ile..

Editörler

Prof. Dr. Nurdan Köktürk

Prof. Dr. Oya İtil

Yardımcı Editörler

Doç. Dr. Yavuz Havlucu

Dr. Nazlı Çetin

Doç. Dr. Aslı Görek Dilektaşlı

Türk Toraks Derneği
Turan Güneş Bulvarı, No. 175/19
Oran, Ankara
T. 0312 490 40 50
F. 0312 490 41 42
toraks@toraks.org.tr
www.toraks.org.tr

Kaynak göstermek için: COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıtla Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu, Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi, Temmuz 2021. ISBN: 978-605-06717-7-3

Sevgili Türk Toraks Derneği Ailesi,

COVID-19 pandemisi, yaklaşık 1.5 yıldır yaşamımızı ciddi şekilde etkiledi. Bu süreçte ne yazık ki birçok sağlık çalışanımızı ve vatandaşımız kaybettik. Türk Toraks Derneği olarak üyelerimizin, meslektaşlarımızın ve halkımızın bilgi gereksinimini kanıtla dayalı olarak karşılamaya ve COVID-19 hakkında en güncel verileri sizlere ulaştırmaya çalıştık. Uzmanlık alanımızın bizlere yüklediği sorumluluk doğrultusunda COVID-19'un ülkemizde yönetim süreci ile ilgili görüşlerimizi her fırsatta paylaştık, önerilerimizi gündeme getirdik.

Türk Toraks Derneği'nin duruşunu, pandemiye yaklaşımını, faaliyetlerini ve değerlendirmesini içeren görüş raporları ve kitaplarımız, tüm hekimlerin yararlandığı kaynaklar oldu. İlk yayınladığımız görüş raporumuz sonrasında hastalığın gerek tanısında, gerek tedavisinde yeni gelişmeler olurken, virüsün gösterdiği çeşitli mutasyonlarla birlikte aşılarda gündemimize girdi. Kanıtlara dayalı hazırlanan, güncel bilgileri derlediğimiz "Türk Toraks Derneği COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıtla Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu"nu salgında kaybettiğimiz sağlık çalışanlarımızın anısına saygı ile sizlere sunuyoruz. Görüş raporumuzun hazırlanmasında emeği geçen başta Nurdan Köktürk olmak üzere editörlerimize, yoğun çalışmaları içinde yazıları ile bizlere katkı sunan yazarlarımıza ve Türk Toraks Derneği Merkez Yürütme Kurulu'muza çok teşekkür ederim.

Türk Toraks Derneği, aklın ve bilimin ışığında ulusal akciğer sağlığını korumayı ve geliştirmeyi amaçlayan bir uzmanlık derneğidir. Türk Toraks Derneği'nin temel değerleri olan emeğe, insana, hasta haklarına ve çevreye saygı; katılımcılık; dayanışma; saydamlık; hesap verebilirlik; bilimsel ve kanıtla dayalı tıp ve etik kurallara uyum yol gösterici ilkeleridir. Halk sağlığının öncelikle gözetilmesi, akciğer sağlığının geliştirilmesi, üyelerinin özlük hakları korunması için yıllardır emek veren köklü bir uzmanlık derneği olarak çalışmalarımıza devam edeceğiz.

Saygı ve Sevgilerimle,

Prof. Dr. Oya İtil

2. Başkan Yardımcısı, TTD Merkez Yönetim Kurulu Adına

ÖNSÖZ

Türk Toraks Derneği, kanıtların toparlandığı bu rapor ile dünyada konu hakkındaki son gelişmelere olabildiğince hızlı ulaşmamız ve daha önce “gri zon” olarak tanımladığımız güncel sorulara cevap vermeyi amaçlamıştır. 1 Temmuz 2021 itibariyle konu hakkındaki gelişmeleri soru-cevap formatında bulabileceğiniz bu kitabı sizlerin hizmetine mutlulukla sunuyor, daha nice hastalara şifa dağıtmanız ve kendinize iyi bakmanızı canı gönülden diliyoruz.

Bu vesileyle görüş raporumuza, göğüs hastalıkları alanı dışında katkı sunan değerli yazarlarımıza ve TTD'nin sevgili uzmanlarına gönülden teşekkürü bir borç biliriz.

**Güzel günlerde hep beraber olmak dileğiyle,
Sevgi ve saygılarımızla.**

Prof.Dr. Nurdan Köktürk
Editör

Prof. Dr. Oya İtil
Editör

İçindekiler

Sayfa No

- 1. COVID-19 bulaş yolları ve önlemler** 7-21
Haluk C. Çalışır
- 2. COVID-19'da mikrobiyolojik tanı testleri** 22-28
Özgür Appak, A. Arzu Saymer
- 3. COVID-19'da hastalık ağırlık tanımları ve yatış kriterleri** 29-34
Özlem Azap
- 4. COVID-19'da prognostik belirteçler** 35-39
Cenk Babayiğit, Ayşın Şakar Coşkun
- 5. COVID-19'da taburculuk kriterleri** 40-43
Metin Özkan
- 6. Post-COVID, Long COVID** 44-53
Deniz Kızıllırmak, Yavuz Havlucu, Füsun Öner Eyüboğlu, Nurdan Köktürk
- 7. COVID-19'da hidroksiklorokin tedavisi** 54-57
Abdullah Saymer, Hüsnü Pullukçu
- 8. COVID-19'da antiviral tedaviler** 58-64
Serap Şimşek Yavuz, Oğuz Kılınç
- 9. COVID-19'da antibakteriyel tedavi** 65-69
Füsun Öner Eyüboğlu, Abdullah Saymer
- 10. COVID-19'da konvalesan plazma tedavisi** 70-75
Nalan Adıgüzel, Begüm Ergan
- 11. COVID-19'da mezenşimal kök hücre tedavisi ve intravenöz immunoglobulin tedavileri** 76-87
Deniz Gören Şahin, Mutlu Arat

| | |
|--|----------------|
| 12. COVID-19'da kortikosteroid tedavisi <i>Ebru Çakır Edis, Öner Dikensoy</i> | 88-97 |
| 13. COVID-19'da inhaler steroidler <i>Arzu Yorgancıoğlu</i> | 98-102 |
| 14. COVID-19 tedavisinde IL-1, IL-6 ve TNF-α Anti-sitokin monoklonal antikor kullanımı <i>Deniz Kızıllırmak, Yavuz Havlucu</i> | 103-123 |
| 15. COVID-19 profilaksisinde ve tedavisinde virüse spesifik monoklonal antikorlar <i>Haluk Barbaros Oral, Cezmi A. Akdiş</i> | 124-132 |
| 16. COVID-19'da antikoagülan tedavi <i>Emel Eryüksel, Sait Karakurt</i> | 133-139 |
| 17. COVID-19'dan korunma ve tedavide vitaminler, asetil salisilik asit, glutatyon ve çinkonun yeri <i>Yeşim Tunçok, Canet İncir</i> | 140-147 |
| 18. Gebelik ve COVID-19 <i>Ash Görek Dilektaşlı</i> | 148-159 |
| 19. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu <i>Elif Dağlı, Yasemin Gökdemir</i> | 160-168 |
| 20. SARS-CoV-2 aşılıarı <i>Murat Akova</i> | 169-180 |
| 21. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarında bulaş riskini azaltma stratejileri <i>Abdulsamet Sandal, Haluk Çalışır</i> | 181-190 |
| 22. COVID-19'da pulmoner rehabilitasyon <i>Deniz İnal İnce, İpek Çaylı Candemir, Melda Sağlam</i> | 191-200 |

1. COVID-19 bulaş yolları ve önlemler

Dr. Haluk C. Çalışır

Yapı Kredi Emekli Vakfı Sandığı Sağlık Tesisleri, İstanbul

halukcalisir@gmail.com



2019 yılının sonlarında Çin Halk Cumhuriyeti, Wuhan kentinde ortaya çıkan ve hızla tüm dünyaya yayılan SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu hastalık, COVID-19 olarak tanımlanmıştır. SARS-COV-2, *Coronaviridae* ailesinden, *Betacoronavirus* cinsine aittir (1) ve diğer Corona virüslerde de olduğu gibi solunum yolu ile bulaşmaktadır. Salgının başından beri bulaşmanın damlacık yolu ile olduğu düşünülmüş ve hastalıktan korunmak için yapılan öneriler de damlacıklar ve temas ile bulaşma yoluna yönelik olmuştur. Bu yazı, COVID-19'un bulaşma yolları, mekanizmaları ve bu alanda süregelmekte olan tartışmalara açıklık getirmeye yönelik olarak hazırlanmıştır.

SARS-CoV-2'nin bulaşma yolları nelerdir?

Salgın sırasında alınmış olan önlemlerin arka planını anlamak, COVID-19 salgını öncesinde, hastalıkların bulaşması ile ilgili tıp dünyasının yaklaşımını gözden geçirmek için, Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention: CDC), 2007 yılında güncellediği Sağlık Kurumlarında Bulaşma rehberi yol gösterici olabilir. Bu rehber, bulaşma yollarını 3 farklı şekilde tanımlamaktadır (2).

1. Temas ile bulaşma: Virüs içeren vücut çıktıklarına duyarlı bireylerin doğrudan teması ile oluşmaktadır. İki yol söz konusudur:

a. Direkt temas: Kan, açık yara teması olması, scabies bulaşmasında hastaya doğrudan temas eden sağlık çalışanına bulaşması gibi.

b. İndirekt temas: El, termometre, endoskop vb. ile enfekte yüzeylerden başka bir hastaya bulaş gerçekleşmesi.

2. Damlacık yolu ile bulaşma (droplet): Bu yol da teknik olarak temas ile bulaşma yoludur. Burada patojen damlacık aracılığı ile taşınmaktadır. Damlacık, çapı 5 μ 'dan büyük sıvı parçacıklarını tanımlar. Patojenler söz konusu sıvı parçacıklara tutunarak havada uçabilir hale

gelmektedirler. Solunumsal damlacıklar enfeksiyon ajanını, yarı balistik etkiyle ileriye doğru sağlıklı bireylerin mukozal yüzeylerine taşıyabildiği gibi, kısa mesafe içerisinde masa, kapı kolu vb. yüzeylere bulaştırabilmektedir (fomit). Damlacıkların bulaştığı yüzeylere dokunan sağlıklı bireyler elleri ile kendi ağız, burun, göz mukozalarına hastalığı bulaştırabilirler. Damlacıklar hastanın ağızından çıktıktan sonra 1 metre (3 feet) mesafe içerisinde bulunan yüzeylere düşebilir. Suçiçeği ve SARS ile yapılan araştırmalardan sonra bu mesafenin 2 metreye kadar ulaşabildiği düşünülmektedir. Hastaların maske takması damlacıkların uzun mesafelere yayılmasını önler. Bu yol ile yayılan bazı mikroorganizmalar; *B. pertussis*, Influenza virüsü, adenovirusler, Rinovirus, *M. pneumonia*, SARS-CoV, grup A streptokoklar, *Neisseria meningitis*, Respiratory Sinsityal Virüstür.

Damlacık ile bulaş yolunda alınacak önlemler: Damlacık yolu ile bulaşmadan korunmada özellikle el ve yüzey temizliği, diğer kişiler ile araya mesafe (1-2 metre) koymak ve maske kullanımını ön plana çıkarmaktadır. Bu yolla bulaşan hastalığı olan hastalara, aerosol oluşturan işlem uygulayanların ise N95 ya da eşdeğeri FFP2 ve FFP3 maske takması önerilmektedir. Hastaların mümkünse tek yataklı odalara alınması, eğer aynı patojen ile enfekte olduğu biliniyorsa birden fazla hastanın aynı odaya konulabileceği, hastanın yattığı odaya ya da bölüme girişlerde maske takılması, yataklar arasına en az 1 metre (3 feet) mesafe konulması, hastanın transportu sırasında da hastaya maske takılması önerilmektedir.

3. Hava yolu ile bulaş (Airborne): Aerosol ile bulaşma yolu olarak da tanımlanmaktadır. Bu yolda, mikroorganizma hava akımları ile uzun mesafelere yayılabilir, yüz yüze olmadan da hastalığın bulaşmasına neden olabilir. Teknik olarak aerosol; bir katı ya da sıvının gaz ortamı içerisinde dağılması olarak tanımlanabilir. 100µ'a kadar olan parçacıklar hastalıkların bulaşmasında rol alabilirler. Değişik nedenler ile karşılaştığımız duman, sis, oda spreyleri birer aerosol örnekleridir (3). Aerosol olarak da adlandırılan ve patojen ajan içeren solunabilir boyutlarda ya da daha küçük damlacık çekirdeklerinin; diğer yoldan farklı olarak uzun mesafelere yayılması ve uzun süreler boyunca bulaştırıcı kalması söz konusudur. Havayolu ile bulaştığı bilinen en önemli mikroorganizmalar *M. tuberculosis*, kızamık ve suçiçeği virüsleridir. İnfluenza, Rinovirus, Norovirus ve Rotavirus'un hasta odalarında havayolu ile bulaşabildiği, ancak havada uzun süre canlı kalamadığı ifade edilmektedir (4). Hava yolu ile bulaşan hastalıklar söz konusu ise, damlacık ve temas önlemlerinden başka, hastanın havayolu izolasyon odasına alınması, odanın havalanmasının saatte 12 kez değişecek şekilde dizayn edilmesi önerilmektedir. Bu odaya giren sağlık çalışanlarının N95 ya da FFP2/FFP3 maske kullanması gerekmektedir.

Özellikle 2003 yılında SARS-CoV virüs ile ortaya çıkan salgın sırasında kazanılan deneyimler ve gözlemler sonucunda, daha önce damlacık yolu ile bulaşmada tanımlanan kısa mesafeli bulaşmadan öte uzun mesafeli bulaşma da olabileceği yönünde görüşler oluşmuştur. Buna göre hava yolu bulaş yolunda 3 durum tanımlanmaktadır.

1. Zorunlu hava yolu bulaşı: Hastalığın doğal koşullarda sadece hava yolu ile bulaşması söz konusudur. Örneğin tüberküloz,

2. Tercihen hava yolu ile bulaşma: Bulaşma çeşitli yollar ile olabilmektedir ancak daha çok hava yolu ile bulaş sorumludur. Örneğin kızamık ve suçiçeği,

3. Fırsatçı hava yolu bulaşı: Patojen genellikle diğer yollar ile bulaşır, ancak bazı özel koşullarda hava yolu ile de bulaşabilir. Örneğin SARS (5).

Buraya kadar, salgın öncesi ve başlangıcında temel olarak bilinen bulaşma yolları ve bunlara özgü önlemler verilmiştir. Buradan sonra salgında yapılanlar, yeni bilimsel dayanaklar ile farklı bakış açıları tartışılacaktır.

Salgın sürecinde hangi önlemler alındı?

Salgın sürecinin başında, "Maske, Mesafe ve Hijyen" ile özetlenebilecek önlemler ülkemizde ve dünya üzerinde de yaygınlaştı. Bu önlemlerin gerekçesi, 2007 yılında CDC tarafından yayımlanan Sağlık Kurumlarında Bulaşma rehberine göre yukarıda anlatılan damlacık bulaş yolu felsefesine dayanmakta idi. Başlangıçta sadece hastaların maske takması önerilirken, giderek sağlam bireylerin de maske takması, açık alanlarda maske zorunluluğu gibi uygulamalara uzanan gelişim gösterdi. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 27 Haziran 2020 tarihinde yayımlanan Enfeksiyon Kontrolü ve İzolasyon rehberinde, "COVID-19 etkeni (SARS-CoV-2) zoonotik kaynaklı bir virüstür. İnsandan insana damlacık, temas ve bazı durumlarda aerosol yoluyla bulaşır. Bu nedenle, COVID-19 varlığı düşünülen vakalara standart, damlacık ve temas izolasyonu önlemleri alınmalıdır." şeklinde bulaşma yolu ve önlemler tanımlanmaktadır (6). Sağlık Bakanlığı 9 Mart 2021 tarihinde yayımladığı COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışmasında damlacık yolu ile bulaşma konusunda "COVID-19'un ana bulaşma yolu virüsü taşıyan kişinin konuşma, öksürme ve hapşırması sırasında ortaya çıkan damlacıklardır. Damlacıklarla kirlenen yüzeylerle temas eden ellerin ağız, burun ya da gözlere dokunulması ile de hastalık bulaşabilir" ifadesi ile tanımlanmaktadır (7). Aynı rehberde havalandırmaya da dikkat çekilmekte, merkezi havalandırması olan binaların temiz hava ile beslenmesi gerektiği belirtilmekte ancak, hastane bölümlerinde uygulanacak hava değişim hızları konusunda bir öneri getirilmemektedir. Ülkemizde de gerek CDC, gerekse DSÖ önerilerinde olduğu gibi SARS-CoV-2 bulaşı konusunda damlacık yolu ile bulaşı önceleyen yaklaşımlar dikkati çekmektedir.

COVID-19 salgınının yayılma hızına paralel bir şekilde bilimsel araştırmalarda büyük bir artış gözlenmiştir. Tıp dünyası dışında özellikle atmosfer kimyası, atmosfer fiziği, çevre mühendisliği ve aerosol bilimi alanlarında çok sayıda bulaş mekanizmasını anlamaya yönelik çalışma ya-

pılmıştır, yapılmaktadır. Hastalıkların bulaşması konusunda yüzyılı aşkın bir zaman diliminde sürmekte olan tartışma konusu COVID-19 salgınında da bir kez daha gündeme gelmiştir. Bu tartışma, hastalıkların bulaşmasının Miasma teorisinden mikrop teorisine uzanan teorik temelde, damlacık ve havayolu bulaş mekanizmalarının ön plana çıkması konusunda adeta bir sarkaç gibi hastalıkların bulaş patogenezinde tartışılmalıdır (8). Miasma teorisinin kökeni orta çağlara kadar gitmektedir. Bu yaklaşıma göre veba ve hastalıkların oluşumuna kötü havanın neden olduğu düşünülmekte idi. Endüstri devrimi sonrası Avrupa'da ortaya çıkan ve çok sayıda insanın hastalanması ve ölmesine neden olan tüberküloz salgınına, hastaların mendilleri ya da balgam kaplarında kurumuş mikropların havaya bulaşması ile oluşacağı düşünülmekte idi. Öncü isimlerden Carl Georg Friedrich Wilhelm Flügge (1847-1923) (9), bazı hastaların ağzında mikropların toplandığını, öksürük ile oda havasına saçılarak, orta büyüklükteki bir odada bulunanları hasta edebileceğini ileri sürmüştür. Flügge'nin önemli katkısı kurumuş toz parçacıklarının değil, hastanın ağzından çıkan taze damlacıkların hastalığı yayması üzerine kavramsallaştırmasından gelmektedir. Böylece hasta bireyden kaynaklanan mikropların oda havası içerisine yayılması ve başkalarına bulaştırabilmesi bakış açısını getirmiştir. Yüzyıllar önce İbn-i Sina tarafından ortaya konulan ancak Louis Pasteur ve Robert Koch ile somutlaşan germ teorisi ile hastalıkların mikroorganizmalar ile bulaştığı gerçeği bilim dünyası tarafından kabul görmüştür.

20 yy. başlarında daha sonra Amerikan Halk Sağlığı Derneği başkanlığı da yapacak olan Charles V.Chapin (1856-1941) (10) ise hastalıkların temas yüzeylerinden bulaştığı görüşünü benimsemiş, kurumlarda buna yönelik tedbirlerin yer almasını sağlamış, oldukça etkili bir halk sağlığı otoritesi olarak sarkacı damlacık bulaşı yönüne doğru çevirmiştir. Havayolu bulaşı konusunda diğer önemli bir araştırmacı ve tesisat mühendisi olan William Firth Wells (1866-1963) (11) ve eşi hekim Mildred Wells, havayolu bulaşma mekanizması konusunda belki de bugünkü bilgimize en yakın açıklamayı getirmişlerdir. Yaptıkları araştırmalar ile hasta bireylerin solunum yolundan dışarı yayılan damlacıklardan çapı büyük olanların kısa bir mesafe sonra yere doğru çökeceğini, ancak daha küçük olanların ya da çapı küçülenlerin ise uzun süre havada asılı kalabileceğini ortaya koymuşlardır. Daha sonra William F.Wells, Richard R. Riley ile birlikte bulaşma ve dinamikleri ile ilgili yaptıkları araştırmalar ile bu alanda halen kullanılmakta olan temel kavramları geliştirdiler. Bugün havayolu bulaşma yolunda Wells-Riley Modeli olarak bildiğimiz kavramı ortaya koydular. Yine kendi adları ile anılmakta olan Wells-Riley formülü, temel felsefesi halen geçerli olmak üzere ilerleyen yıllarda farklı bilim insanlarının yorum ve eklemeleri ile bu alanda kullanılmakta olan anahtar model konumdadır (12). 1949-1970 yılları arasında CDC başkanlığı da yapmış olan, Alexander Langmuir (1910-1993), hava yolu bulaşma yoluna başlangıçta çok sıcak bakmaz iken özellikle Wells-Riley tarafından yapılan çalışmalardan da etkilenerek havayolu bulaşma yolunu tanımıştır.

Wells-Riley Formülü*

$$N = S(1 - \exp(-R \frac{I p q t}{Q}))$$

N: Enfekte olan hasta sayısı

S: Potansiyel olarak enfeksiyona duyarlı bireyler

R: Filtrasyon faktörü (Maske yok ise değer 1)

I: Bulaştırıcı özellikte hasta sayısı

p: Bireylerin solunum hızı (m³/sn)

q: Enfekte bireyin bulaştırıcı quanta oluşturma hızı (Quanta/sn)

t: Toplam maruziyet süresi (sn)

Q: Hava değişim hızı (m³/sn)

Quanta: Hastalık oluşturacak minimum miktardaki bulaştırıcı materyal. Örneğin; COVID-19 için viral RNA kopya sayısı.

Bu formülü eğer yorumlayacak olur isek, özellikle denklemin pay kısmında yer alan faktörlerin ortamda bulunan insan sayısı, enfekte olanların bulaştırıcı potansiyeli ve süre bulaşma olasılığını artırdığını, buna karşın ortam havalandırması artışının ortamda oluşan quanta sayısını dolayısıyla enfekte olma olasılığını azaltıcı yönde etki ettiğini görmüş oluyoruz. Maske takılması ise bulaşma riskini azaltıcı etki gösterecektir. Kapalı mekanlarda alınacak önlemlerin özellikle bu formülde yer alan parametrelerin denklemdaki konumlarına göre dizayn edilmesi oldukça önem arz edecektir.

*Uyarlanmış formül

Bir önemli kavram karışıklığı olan konu da, damlacık ve aerosol ayırımında kullanılan 5µ çap sınırıdır. Daha önce yapılan havayolu bulaş mekanizması araştırmalarının odaklandığı hastalıkların başında tüberküloz gelmektedir. Tüberküloz hastalığının oluşabilmesi için basilin alveoler alana ulaşması gerekir. Çünkü hastalık basilin alveoler makrofaj tarafından fagosite edilmesi ile başlamaktadır. Basilin alveoler alana maksimum çapı 5µ ya da daha küçük damlacık çekirdeği/aerosol ile taşınabilmesi mümkündür. Damlacık ile aerosol arasındaki 5µ çap sınırının bu detaydan kaynaklandığı düşünülmektedir. Oysa Wells aerosol sınırının 100µ-200µ olarak ayırmıştır. Günümüzde aerosollerin hastalığı taşıyabilmesi için kabul gören sınır değer 100µ'dır. Aerosol ile bulaşan bir başka mikroorganizma *M. tuberculosis*'in hastalık oluşturabilmesi için alveoler alana kadar ulaşması gerekmektedir. Ancak SARS-CoV-2 söz konusu olduğunda buna gerek yoktur. Ağız, burun mukozası, konjunktiva ve üst solunum yollarında da ilgili reseptörlere tutunarak hastalığı başlatabilir.

SARS-CoV-2 salgınına yanıt nasıl oldu?

SARS-CoV-2 salgını, Çin dışında da yayılmaya başladı ve hızla dünyayı etkiledi. 27 Şubat 2020 tarihinde DSÖ, kişisel koruyucuların kullanımı ile ilgili bir uygulama rehberi yayınlayarak, SARS-CoV-2 salgını sırasında kişisel koruyucu ekipman kullanımı ile ilgili önerileri tanımlamıştır. Bu uygulama rehberinde SARS-CoV-2 salgınının hava yolu ile bulaşmadığı, damlacık ve temas yolu ile bulaştığı belirtilmiştir. Buna göre özellikle kişiler arasında 1 metre mesafenin korunması, hijyen sağlanması ve sağlık çalışanlarının da sadece COVID-19 hastası teması olacakların cerrahi maske takması, eğer aerosol oluşturan işlemler yapılacak ise N95 maske takması gerektiğini önermiştir. DSÖ, COVID-19'un Çin Halk Cumhuriyeti dışında görülmeye başlanması ve hızla dünyaya yayılması ile birlikte 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etti (13). Gerek CDC, gerekse de DSÖ salgının başından beri, damlacık ve temas bulaşına yönelik maske, mesafe ve hijyen ile özetlenebilecek stratejiyi tanımladı. Bu tanımlamalar tüm dünyada genel hatları ile salgın yaklaşımına damgasını vurdu.

Bu yaklaşım tüm bilim alanlarında yeterli bulundu mu?

Aerosol bilimi ile uğraşan bilim insanları, Wells ve Riley'den sonra günümüzün çok daha geniş teknik olanakları sayesinde yaptıkları çok sayıda araştırmalar ile sürece başka bir bakış açısı ile bakılmasını sağladılar. Bu araştırmalar ve salgın analizlerinden elde edilen bilgiler, havayolu bulaşma mekanizmasının da önemli bir yol olduğunu işaret etmekte idi. Bu nedenle 6 Temmuz 2020 tarihinde, aerosol bilimi ile uğraşan 239 bilim insanı tarafından imzalanan bir mektup ile uluslararası tıbbi otoriteleri uyarma amacıyla SARS-CoV-2'nin havayolu ile de bulaşma mekanizmasını tanımaları için bir bildiri yayımladılar (14).

Aerosol bilimi açısından kullanılan kavramlar nelerdir?

Aerosol: *Gaz içerisinde dağılmış sıvı ya da katı, çapı 100µ'dan küçük partiküllerdir.*

Damlacık: Genel olarak sıvı parçacıklar anlaşılmaktadır. Tıbbi kullanım olarak 5µ'dan büyük sıvı parçacıklardır. Aerosol bilimi alanında ise damlacık, çapına bakmaksızın solunum sisteminden yayılan parçacıkları tanımlamaktadır (3).

Damlacık Çekirdeği: Bu terim daha çok tıbbi çevreler tarafından solunum yolları kaynaklı emisyonlar için kullanılan ifadedir. Aerosol bilimi alanında pek kullanılmamaktadır.

Solunum sistemi kaynaklı aerosoller, dış ortama değişik çaplarda yayılmaktadır. Yayılma anından itibaren ortama ait çok sayıda değişken faktörün etkisi altında kalmaktadırlar. Bu faktörleri sıralayacak olursak; sürüklenme, sıcaklık farklılıkları ve bundan doğan kuvvetler, eylemsizlik

kuvvetleri, Brownian (rastlantısal) güçler, elektrostatik etkilerdir. Solunumsal faaliyetler ile yayılan parçacıkların akıbetini belirleyen önemli parametrelerden birisi ortam havasının bağıl nemidir. Solunum yollarından 36.6°C civarında ve nemli bir ortamdan, daha düşük sıcaklıktaki dış ortama yayılan aerosollerin çapı, buharlaşma nedeniyle küçülmektedir. Çap belirli kritik bir seviyeye indiği zaman yerçekimi etkisinden kurtularak yukarıda sayılan çeşitli kuvvetlerin de sonucuyla kaldırma kuvveti olarak tanımlayacağımız bir etki ile tutunmaya ve uzun mesafelere kadar erişebilme potansiyeline sahip olmaktadır.

Alman Aerosol Araştırma Derneği, hazırladıkları bir pozisyon metninde aerosoller ve davranışları ile ilgili kapsamlı bir tanımlama yapmıştır (15). Buna göre; aerosol boyutu 1-2 nm ile 100µ arasında tanımlanmaktadır (0.001-0.002µm-100µm). Çap ya da yarıçap kavramı tam daire ya da küre formundaki objeler için kullanılmaktadır. Aerosoller ise her zaman tam sferik yapıda değildir. Bu nedenle kullanılan çap sözcüğü aerodinamik çapı kastetmektedir. Aerodinamik çaptan kastedilen, havada hareket eden 1 gr/cm³ (su) yoğunluğa sahip küresel bir parçacığın çapıdır. Solunumsal aerosoller yayıldıktan sonra ortam koşullarına göre sıvı komponenti hızla buharlaşarak çapı küçülmekte yere düşüş hızı da bundan etkilenmektedir. Çapı küçülen aerosoller daha uzun süreler havada tutunabilmektedir. Örneğin 0.1µ çapında bir aerosol ortam koşullarına göre 304 saat, 1 µ çapındaki bir aerosol ise 7.5 saat havada tutunabilmektedir. Aerosol çapı ne kadar küçükse, buharlaşma hızı da o kadar artmaktadır. Örneğin, %50 bağıl nem bulunan bir ortamda 100µ çapında saf sudan oluşan bir aerosol 0.14µ çapa 15 saniyede inerken, 10µ çapında bir aerosol 0.1 saniyede, 1µ çapındaki bir aerosol ise 0.003 saniyede küçülmektedir. Bağıl nem %90'a çıktığında ise bu süreler 4 kata kadar uzamaktadır. Başka bir deyişle, aerosol çapı ne kadar büyük ise ya da büyük kalırsa o kadar hızla yere düşer, böylece bulaştırma potansiyeli azalır.

Daha önce sözü edilen 239 bilim insanının oldukça dikkat çeken uyarı mektubundan sonra CDC ve DSÖ uzun bir süre bulaşma mekanizması konusunda bir değişiklik yapmadı. DSÖ ancak 30 Nisan 2021'de (16), CDC ise 7 Mayıs 2021'de havayolu bulaşma mekanizmasını tanıdığına dair değişiklikleri yayımladı (17).

Havayolu bulaşma mekanizmasını destekleyen veriler nelerdir?

Çin Halk Cumhuriyeti'nde Ocak-Şubat 2020 tarihleri arasında, salgının merkezi olan Hubei eyaleti dışında kalan diğer bölgelerde bulunan 320 şehirde yapılan bir araştırmada 7324 COVID-19 vakası analiz edilmiş. 1245 kişinin neden olduğu 318 küçük çaplı salgının; 129'unun aile üyeleri, 133'ünün akrabalar, 29'unun sosyal kontaklar ve 24'ünün ise sosyal kontağı olmayan gruplar arasında geliştiği saptanmıştır. Bütün vakalar incelendiğinde sadece 1 hastanın dış ortam temasıyla yani Wuhan'dan gelmiş biri ile dış ortamda sohbet ettiği ve bulaşmanın gerçekleştiği öne sürülmüştür. Diğer bulaşma olaylarının hepsinin kapalı ortamlarda ve çoğunlukla da kalabalık, havalandırma koşulları iyi olmayan mekânlarda gerçekleştiği belirtilmiştir (18).

Ocak 2020'de Çin Halk Cumhuriyeti Zhejiang kentinde 128 kişinin, 2 otobüs ile 100 dakikalık bir yolculuk ile katıldığı Budist tören sonrasında çok sayıda COVID-19 vakası saptanmıştır. İncelendiğinde 68 yolcu ve bir sürücüsü bulunan otobüste bir hastadan 23 kişiye hastalık bulaştığı, diğer otobüs ile gelenler arasında ise hiç hasta olmadığı gözlenmiştir. İlk otobüste yakın temas olasılığı olmayan koltuklarda oturmayanlarda da hastalık olması nedeniyle bulaşmanın otobüsün havalandırması vasıtası ile oluşabileceği düşünülmüştür (19).

Şubat 2020'de Kore'de kapalı bir alanda 50 dakika süren bir aerobik kursuna katılan 22 öğrencinin 5'i COVID-19'a yakalanmıştır. Kaynağın eğitmenleri olduğu saptanmıştır (20).

Mart 2020'de Güney Kore'de bir çağrı merkezi çalışanları arasında yoğun bulaşma olayı saptanmıştır. 1000 m2 bir alanda çalışan 216 kişi arasında 94 kişiye hastalık bulaşmıştır. Çalışanlardan 89'u 400 m2'lik bir alanda çalışmakta idiler (21). Kapalı bir alanda çalışanlar arasında saptanan bu salgının iş yerlerinde bulaşın çok sayıda kişiyi etkilemesi, havayolu bulaşma mekanizması için önemli uyarıcı araştırmalardan birisi olmuştur.

Mart 2020'de ABD'de Washington eyaletinde bir ilçe olan Skagit'de kilise korosunun yaptığı 2,5 saat süren ve 61 kişinin katıldığı bir prova sonrası 52 kişide hastalık saptanmıştır. Salgın sonrasında kilise yetkilileri ile yapılan görüşmeler, salgının modellemeleri sonucunda olay öncesinde birkaç gündür semptomları olan ve indeks vaka olarak tanımlanan kişinin performans sırasında yüksek miktarda virüs yayılmasına neden olduğu, ortam havalandırma koşullarının da etkisi ile tüm salona yayıldığı ve diğer koristleri de enfekte ettiği kanısına varılmıştır (22).

İsrail'de bir Pediatri hastanesinde, 3 yaşında epilepsi nedeniyle yatırılan bir çocuk hasta ve annesi ile karşılaşan 6'sı sağlık çalışanı 3'ü aynı odada kalanlardan olmak üzere 9 kişi, maske mesafe ve hijyen kurallarına uymalarına rağmen COVID-19 hastalığına yakalanırlar. Anne hastanenin ikinci gününde PCR pozitif saptanır. Çocuk hastaya hastaneye yatışta rutin olarak yapılan PCR testi negatiftir. Bu salgının kaynağı olarak anne düşünülmektedir. Hastaların yattığı bölümde hava değişiminin saatte 3-4 kez olduğu belirtilen bu nozokomiyal salgında hastalık bulaşan 3 kişinin hasta ve annesi ile direkt bir teması olmadığı belirtilmektedir. Bu salgının havayolu kaynaklı bulaşmadan kaynaklandığı ileri sürülmektedir (23).

Süper yayılım nedir?

Süper yayılım kavramı daha öncelardan de bilinmesine karşın COVID-19 salgınıyla birlikte daha fazla üzerinde konuşulmaktadır. Genellikle bir ya da birkaç kişinin çok sayıda insana hastalığı bulaştırmasını ifade etmektedir. Kavram belki de daha çok "süper yayıcı" ifadesi ile bilinmekte, ancak ayrımcılığa neden olabilecek bu sorunlu ifade tam olarak kavramı da açıklamamaktadır. Bazı insanların diğer kişilerden çeşitli nedenlerden dolayı daha fazla virüs (quanta) yayabildiği bilinmektedir. Bu kişilerin çok sayıda başka faktörün de bir arada bulunması halinde insanlara hastalığı bulaştırabileceği yani bir "süper yayılım olayına" neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Salgınların bir kısmında genel olarak hastaların %80'inden fazlasının hastalığın yayılmasında rolü olmaz iken, %10 kadarının daha fazla insana hastalığın bulaşmasına neden olduğu bilinmektedir. Colorado Boulder Üniversitesi'nde 2020 sonbaharında yapılan bir araştırmada, kampüste bulunanların tükürük örneklerinde PCR tekniği ile SARS-CoV-2 RNA'sı aranmıştır. Hiçbir yakınması olmayan kişilerden toplanan 72.500 tükürük örneğinde 1405 pozitif sonuç elde edilmiştir. Viral yük açısından bakıldığında, hastanede yatan COVID-19 hastalarının viral yükü ile benzer dağılım gösterirken, sadece %2'sinin toplumda dolaşan virüsün %90'ının toplamına yakın viral yük taşıdığı, sadece bir kişide analiz edilen örnekler arasında saptanan virion sayısının, toplamdaki virion sayısının %5,4'ünü taşıdığı saptanmıştır (24). Az sayıda insanın, genel COVID-19 hastalarının yayabildiği ortalama viriondan çok yüksek sayılarda virion yayma kapasitesinde olduğu anlaşılmaktadır. Üstelik bu yüksek virion yayma özelliğine sahip bireylerin asemptomatik olması da toplumsal hayatta yer almasına ve uygun ortamlar söz konusu olduğunda çok sayıda kişiye hastalığı bulaştırabileceği süper yayılım olaylarına neden olabilmektedir.

Hastaların önemli bir kısmında semptomlar, ilk temastan 6 (2-21) gün sonra başlamaktadır. Bulaştırıcılığın ise semptomların başladığı günden 5 gün öncesine kadar geçen uzun bir süre aralığında başlayabildiği bildirilmektedir (25). Özellikle asemptomatik dönemde bulaştırıcılığın başlıyor olması ve bazı bireylerin çok yüksek sayılarda virüs yayabilme özelliği, süper yayılım diye tanımladığımız, kitlesel bulaşma yolunda kilit rol oynamaktadır.

Süper yayılım olaylarında çok önemli bir diğer faktör ise ortam havalandırmasıdır. Virüs taşıyan aerosollerin kapalı mekânlarda uzun süre havada asılı kalabildiği ve fiziksel mesafe kriteri olarak tanımlanan 1-2 metre mesafeden daha uzaklara gidebildiği bilinmektedir. Virüs yüklü parçacıkların ortam havasında artmasına, yoğunlaşmasına neden olan diğer bir faktör ise ortamda bulunan insan sayısıdır. İnsan sayısı arttıkça ve süre uzadıkça asılı kalan virüsü taşıyan parçacık sayısında artış olması kaçınılmaz olacaktır. Bu tür mekânlarda bulunup ortam havasını soluyan çok sayıda sağlam kişide hastalığın gelişmesi mümkün olmaktadır. Dolayısıyla süper yayılım olayının biyolojik, davranışsal ve çevresel faktörlerin (26) bir araya gelmesi ile mümkün olabileceği gerçeğine göre düşünüp sosyal yaşamın ve özellikle kapalı alanların düzenlenmesi gerekmektedir.

Althouse ve arkadaşları 4 tür süper yayılım olayı tanımlamışlardır.

Biyolojik: Hasta bireylerin hastalık bulaştırabilme potansiyelinden kaynaklanmaktadır. Bu potansiyel SARS-CoV-2 söz konusu olduğunda, bireyler arasında viral yük farklılıkları ve bulaştırıcılık semptomların başlamasından önce ortaya çıkması ile ilgilidir.

Davranışsal/Sosyal: Bazı bireylerin meslekleri ya da yaşam biçimleri nedeniyle çok sayıda insana temas etme olasılığı söz konusudur. Bu tür kişilerin bir kısmı hastalandığında sosyal temasları nedeniyle hastalığı yayabilmektedirler.

Yüksek riskli yerler: İşçi yatakhaneleri, et işleme tesisleri, hapishaneler, bakım evleri ve sağlık kuruluşları gibi yerler hastalığın yayılmasında yüksek risk taşımaktadırlar. Buralarda ortaya çıkan süper yayılım olayları topluma da yayılması açısından diğer olaylardan farklı özel önem göstermektedir.

Fırsatçı senaryo: Çok sayıda insanın bir araya geldiği ortamlarda; şarkı söyleme, yüksek sesle konuşma ya da bağırma gibi eylemlerin yapıldığı ortamlarda yüksek derecede bulaştırıcı özelliği olmayan bireyler de olsalar, süper yayılım olayları gerçekleşebilmektedir. Gece kulüpleri, cruise gemileri, kalabalık toplu taşıma, partiler, korolar, büyük kitlesel bir araya gelişlerde ortaya çıkan süper yayılım olayları bu kategoride tanımlanabilir (27).

Bütün dünyayı etkileyen bu pandemide bulaşma yolu konusunda bilim dünyasında süre giden araştırmalar ile DSÖ gibi korunma önlemlerinin belirlenmesinde global düzeyde etki gücü olan kuruluşların paralel olmaması sorunlu bir alan olarak gözlenmektedir. En son, DSÖ tarafından finanse edilen ve Hanegen CH ve arkadaşları tarafından yapılan bir sistematik derlemede (28) “ortam havasında kültüre edilebilir SARS-CoV-2 virüsü izole edilememesinin havayolu ile bulaş mekanizması hakkında kesin sonuçlara varılmasını engellediği” yönünde bir sonuca ulaşılması üzerine, bulaşma konusunda çalışan Greenhalgh ve arkadaşları, The Lancet dergisinde bir yorum yazısı yayımladılar. Bu yorum yazısında Hanegen ve arkadaşlarının sonuç yorumlarına yönelik olarak, havayolu bulaşma mekanizmasını desteklediklerini düşündükleri 10 nedeni bilimsel çalışmalara atıf yaparak sıraladılar. Bunlar;

1. Süper yayılım olaylarının analizi: Bu yazıda da örnekleri verilen çok sayıdaki süper yayılım olaylarının analizlerinde çok sayıda insanın kısa süre içerisinde hastalanabilmesinin damlacık ve yüzey teması yolu ile açıklanamayacağı,

2. Karantina otellerinde uzun mesafelere bulaş: Özellikle karantina otellerinde (Yeni Zelanda) temas olasılığı olmayan koşullarda bulaşmanın gerçekleştiğinin gösterilmesinin de havayolu bulaşma mekanizmasını desteklediği,

3. Bulaşmanın önemli bir kısmının asemptomatik ve presemptomatik dönemde olması: Asemptomatik dönemde öksürük ve hapşırığı olmayan kişilerin en az üçte birinden %59’una kadar önemli bir kısmının asemptomatik dönemde olduğu, ayrıca konuşma sırasında binlerce küçük aerosol yayılırken, damlacık ve yüzey teması ile bulaşan damlacık sayısının daha az olması,

4. Bulaşmanın daha çok iç ortamda olması: Bulaşmaların dış ortamdan ziyade, iç ortamlarda olması ve artırılan havalandırma ile bulaşmanın azaldığının gösterilmesi,

5. Sıkı enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen nozokomiyal bulaşlar: Sağlık kuruluşlarında salgının başından beri damlacık ve temasa yönelik sıkı önlemler alınması, sağlık çalı-

şanlarının kişisel koruyucular kullanmasına rağmen çok sayıda nozokomiyal bulaşma gösterilmesi,

6. Ortam havasında SARS-CoV-2 virüsü izolasyonu: Aerosol oluşturan işlemlerin yapılmadığı, COVID-19 hastalarının yattığı oda havasında virüs izole edilmesi; enfekte bir taksi sürücüsünün aracında saatler sonra SARS-CoV-2 virüsü gösterilmesi; laboratuvar ortamında 3 saate kadar asılı kalabildiği ve yarılanma süresinin T1/2: 1,1 saat olduğuna yönelik deneysel araştırma sonuçları,

7. Havalandırma kanallarında virüs saptanması: COVID-19 hastalarının tedavi edildiği hastanelerin havalandırma sistemlerine ait havalandırma kanallarında virüs izole edilmesi, bunun da ancak aerosol yoluyla mümkün olabilmesi,

8. Hasta/sağlam hayvan kafesleri arası bulaş: Hasta gelincik kafeslerinden alınan havanın sağlam gelinciklerin bulunduğu kafeslere bir kanal aracılığı ile yönlendirilmesi ile hastalığın bulaştırılabildiğinin gösterilmiş olması,

9. Havayolu bulaşın olmadığını gösteren araştırma olmaması: Yazarların bildikleri, havayolu bulaş mekanizmasını reddettirecek ayrıntılı analiz edilmiş bir bilimsel kanıtı rastlamamış olmaları. Kızamık gibi havayolu ile bulaştığı bilinen bir hastalıkta R0 değerinin 15 civarında iken, COVID-19’da R0 değerinin ortalama 2.5 düzeyindedir. Hava yolu bulaşma mekanizmasının olmadığı yönünde bir yorum yapılırsa da verilen R0 değerinin ortalama bir değer olduğu, bazı salgın olaylarında çok yüksek R0 değerlerinin de gösterildiği,

10. Diğer yollara ait bulaşmaya yönelik çok az sayıda kanıt olması: Damlacık ve yüzey teması (fomit) ile bulaşmaya yönelik sınırlı kanıt bulunması. Solunumsal faaliyetler sonucunda 100µ altında değişik çaplarda aerosol yayılabildiği gerçeği yerine, damlacık tanımlamasında kullanılan tartışmalı 5µ sınırının tıbbi bir dogma olarak kabul edilmesinin tartışmalara yol açtığı ifade edilmekte. Hastalık yayılmasında küçük çaplı aerosolde yüksek patojen konsantrasyonu gösterilmesine rağmen, büyük damlacıkların daha çok virüs taşıdığı ve yayılmada rol aldığı düşünülmektedir (29).

Sonuç olarak, 2019 yılı sonlarında ortaya çıkan ve Haziran 2021 itibarı ile dünyanın hemen her yerine hızla yayılan COVID-19'un bulaşma yöntemlerinin iyi tanınması, alınacak önlemlerin de kaynağa odaklı olmasını sağlayacaktır. Yukarıda arka planı tartışılan damlacık/hava yolu bulaşma mekanizmalarının anlaşılması sadece bilimsel bir merak değil, aynı zamanda mücadele stratejisinin doğru kurgulanması hastalık ve ölümlerin azalmasının anahtarıdır. Bu nedenle özellikle kafaları çok karıştıran aerosol kavramının ne kadar geniş bir çap dağılımı içerdiği ve özellikle kapalı alanlarda sadece yakın mesafelerde ortaya çıkabilen damlacık yayılımı ile değil, hava yolu ile de olabileceği gerçeğini birlikte değerlendirmenin daha doğru olacağı açıktır. Halen güncelliğini koruyan hastalanma riskini ortaya koyan Wells-Riley yaklaşımında formüle edilen parametreler üzerinden salgını değerlendirmek ve önlemleri de bu yönde almak yararlı olacaktır. Bunlar;

1.Ortam havalandırma düzeyi

2.Ortamda bulunan kişi sayısı,

3. Süre

4. Maske kullanımı olarak sıralanabilir.

Havayolu ile bulaştığı tüm bilim dünyasınca kabul edilmiş tüberküloz hastalığından korunmada sağlık kuruluşlarında ve kapalı alanlarda önerilen yaklaşımın, tüberkülozdan çok daha fazla bulaştırıcı olan SARS-CoV-2 virüsü salgınında da uygulanması gerektiği gerçeği ile davranılmalıdır. Nasıl ki tüberküloz hastasının iklimlendirme/havalandırma yapılan binalarda, negatif basınçlı havayolu izolasyon odalarında tedavi edilmesi, çalışanların N95 veya FFP2/3 maske takması öngörülmüyor ise, COVID-19 bulaşma olasılığı bulunan bina ve hastanelerde de benzer bir yaklaşım ile önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res 2020;24:91-8.
2. CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/scientific-review.html> (Accessed: 7 June 2021)
3. Pöhlker ML, Krüger OO, Förster JD, et al. Respiratory aerosols and droplets in the transmission of infectious diseases. 2021. arXiv preprint arXiv:2103.01188 .

4. CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/scientific-review.html> (Accessed: 1 June 2021)
5. Roy CJ, Milton DK. Airborne transmission of communicable infection--the elusive pathway. N Engl J Med 2004;350(17):1710-2.
6. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66338/enfeksiyon-kontrolu-ve-izolasyon.html> (2.6.2021)
7. T.C.Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri, Bilimsel Danışma kurulu Çalışması. 9 Mart 2021. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40282/0/covid19-saglikkurumlarindacalismarehberiveenfeksiyonkontrolonlemleripdf.pdf> (Erişim tarihi: 2.6.2021)
8. Randall, Katherine and Ewing, E. Thomas and Marr, Linsey and Jimenez, Jose and Bourouiba, Lydia, How Did We Get Here: What Are Droplets and Aerosols and How Far Do They Go? A Historical Perspective on the Transmission of Respiratory Infectious Diseases (April 15, 2021). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3829873>
9. https://en.wikipedia.org/wiki/Carl_Fl%C3%BCgge
10. https://en.wikipedia.org/wiki/Charles_V._Chapin
11. https://en.wikipedia.org/wiki/William_F._Wells
12. Sze To GN, Chao CY. Review and comparison between the Wells-Riley and dose-response approaches to risk assessment of infectious respiratory diseases. Indoor Air 2010;20(1):2-16.
13. WHO. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
14. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Clin Infect Dis 2020;71(9):2311-3.
15. Position paper of the Gesellschaft für Aerosolforschung on understanding the role of aerosol particles in SARS-CoV-2 infection. Gesellschaft für Aerosolforschung Association for Aerosol Research. 19 February 2021. Available at: <https://www.info.gaef.de/positionspapier> (Accessed 12 June 2021).

16. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? 2021. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>.
17. CDC. SARS-CoV-2 Transmission 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>.
18. Qian H, Miao T, Liu L, et al. Indoor transmission of SARS-CoV-2. *Indoor Air* 2020;00:1-7.
19. Shen Y, Li C, Dong H, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med* 2020;180(12):1665–71.
20. Prentiss M, Chu A, Berggren KK. Superspreading Events Without Superspreaders: Using High Attack Rate Events to Estimate N° for Airborne Transmission of COVID-19. *medRxiv* 2020.10.21.20216895; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.21.20216895>.
21. Park SY, Kim YM, Yi S, et al. Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1666–70.
22. Miller SL, Nazaroff WW, Jimenez JL, et al. Transmission of SARS-CoV-2 by inhalation of respiratory aerosol in the Skagit Valley Chorale superspreading event. *Indoor Air* 2021;31(2):314-23.
23. Goldberg L, Levinsky Y, Marcus N, et al. SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers Despite the Use of Surgical Masks and Physical Distancing-the Role of Airborne Transmission. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(3):ofab036.
24. Yang Q, Saldi TK, Gonzales PK, et al. Just 2% of SARS-CoV-2-positive individuals carry 90% of the virus circulating in communities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021;118(21):e2104547118.
25. Cevik M, Marcus JL, Buckee C, Smith TC. SARS-CoV-2 transmission dynamics should inform policy. *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 23:ciaa1442. doi: 10.1093/cid/ciaa1442.
26. Cave, E. (2020). COVID-19 Super-spreaders: Definitional Quandaries and Implications. *Asian Bioethics Review* 2020;12:235-42.
27. Althouse BM, Wenger EA, Miller JC, et al. (2020) Superspreading events in the transmission dynamics of SARS-CoV-2: Opportunities for interventions and control. *PLoS Biol* 2020;18(11):e3000897.
28. Heneghan CJ, Spencer EA, Brassey J et al. SARS-CoV-2 and the role of airborne transmission: a systematic review [version 1; peer review: 1 approved with reservations, 2 not approved]. *F1000Research* 2021, 10:232 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.52091.1>).
29. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, et al. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet* 2021;397:1603–05.

2. COVID-19'da mikrobiyolojik tanı testleri

Uzm. Dr. Özgür Appak

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD, İzmir
ozgurappak@yahoo.com.tr, ozgur.appak@deu.edu.tr

Prof. Dr. A. Arzu Sayiner

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD, İzmir
arzusayiner@yahoo.com, arzu.sayiner@deu.edu.tr



COVID-19'un kesin tanısı, solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 virüsünün RNA'sının veya antijenlerinin saptanması ile yapılmaktadır. Anti-SARS-CoV-2 spesifik antikorların saptanması ise dolaylı tanı sağlamakta, aktif veya pasif yolla edinilmiş bağışık yanıtı göstermektedir.

SARS-CoV-2 RNA'sı nasıl saptanır?

En yaygın kullanılan nükleik asid saptama yöntemi, gerçek zamanlı ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonudur (real time reverse-transcriptase PCR, RT-qPCR). Virüsün yaklaşık 30 kb'lik RNA'sının küçük bir parçası (yaklaşık 100 bp) çoğaltılarak saptanır. Hedef bölge olarak virusun nükleokapsid (N), zarf (E), dikensi glikoprotein (S), polimeraz (RdRp) veya ORF1 gen bölgelerinden bir veya birkaçı kullanılmaktadır (1). İki gen bölgesinin kullanılması, testin mutasyonlar nedeniyle yalancı negatif sonuçlanma riskini azaltmaktadır. Testte ayrıca insan genine ait bir bölüm de çoğaltılarak iç kalite kontrol olarak kullanılır. Test bugün için, kalitatif olup, sonuç pozitif / negatif olarak raporlanır. Testte elde edilen Ct değeri, örnek içindeki virus miktarı ile ilişkili olmakla birlikte, örnek alımından ve test tasarımından etkilenmesi ve testler arası standardizasyon olmaması nedeniyle klinikte kullanımı önerilmez. İlk tercih edilecek örnek türü nazofarengeal sürüntü olup, hastalığın ilk haftası içinde örnek alınması önerilir. Özel gruplar için daha kolay alınabilen, burun sürüntüsü, tükürük gibi örnek tipleri ile çalışmalar bulunmaktadır. Bu tür örnekler, kullanılacak test için validasyonu yapılmadan kullanılmamalıdır

(1). Solunum yolu örneklerinin 72 saate kadar 2-8 °C'de, daha uzun süre için -70°C'de saklanması uygundur (2).

SARS-CoV-2 RNA testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü nedir?

Testlerin analitik duyarlılığı, yönteme ve kite göre değişmekle birlikte 1-100 kopya/reaksiyondur (3); diğer bir ifade ile 100-1000 kopya/ml aralığındadır. Analitik özgüllük %100'e yakındır. Klinik duyarlılık ve özgüllüğün belirlenmesi ise, değişkenlerin varlığı ve referans bir yöntemin bulunmaması nedeniyle güçtür.

Pozitif ve negatif RT-qPCR test sonucu ne anlama gelir?

Pozitif sonuç, COVID-19 enfeksiyonu tanısı koydurur. Pozitiflik, semptomların saptanmasından sonra, haftalarca sürebilir; dalgalanmalar gösterebilir, negatiflik sonrası tekrar pozitiflik saptanabilir. PCR pozitifliği, her zaman canlı virus varlığı anlamına gelmez. Hafif-orta ağırlıkta kliniği olan erişkin hastalarda semptomların başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra, canlı (replikasyon olabilen) virus izolasyonu sonlanır, ağır kliniği olanlarda veya immünsüpre hastalarda süre daha uzun olabilir (4). Yalancı pozitiflik veya bazı testlerde yüksek Ct değeri veren yalancı sinyal tespiti olabilmektedir ancak nadirdir (1).

Negatif sonuç, genellikle kişinin aktif enfeksiyonu olmadığı anlamına gelir. Ancak, klinik şüphe yüksek ise, ilk negatif testten 24-48 saat sonra testin tekrar edilmesi ve kişide alt solunum yolu (ASY) enfeksiyonu varsa test tekrarının ASY numunesi ile yapılması önerilir (5).

Yalancı negatiflik (%5-35), test yönteminin özelliklerine (RNA ekstraksiyonu, hedef gen bölgesi, analitik duyarlılık, vb); örneğin alım zamanına (semptomların ilk haftası önerilir); yeri ve kalitesine (kullanılan çubuğun niteliği, nazofarinkse ulaşılması, vb); taşınma koşullarına, hastadaki viral dinamiklere (virüsün hangi anatomik bölgede, ne miktarda bulunduğu) göre değişiklik göstermektedir (1,6). Mükemmel bir referans tanı yöntemi olmadığı için klinik duyarlılığın belirlenmesi güçtür. Asemptomatik kişilerde testin duyarlılığı konusunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır (1).

İlk enfeksiyondan uzun süre sonra (genellikle ≥ 90 gün) viral RNA'nın yeniden saptanması ile karakterize az sayıda re-enfeksiyon olguları bildirilmiştir. Bu tür olguların tanısı için kullanılacak kriterler "Hastalık Kontrol Merkezi (CDC)" tarafından tanımlanmıştır (7).

SARS-CoV-2 virüsündeki mutasyonlar tanı testlerini etkiler mi?

SARS-CoV-2 virüsünde, diğer RNA virüslerine kıyasla daha az olmakla birlikte, mutasyonlar gelişmektedir. Mutasyonlar, hastadan elde edilen SARS-CoV-2 virüsü genetik dizisinin, ilk

tanımlanan izolat olan Wuhan referans dizisi (Hu-1) ile karşılaştırılması ile belirlenmektedir. Mutasyonları içeren virüsler varyant virüs olarak tanımlanır. Varyant virüslerin isimlendirilmesinde ve sınıflanmasında farklı gruplarca değişik sistemler kullanılmaktadır. Varyantların ilk saptandığı ülkenin adının kullanımı, suşlar farklı coğrafi bölgelere yayılmakta olduğu ve damgalamaya yol açabileceği için önerilmemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), son olarak varyantların Yunan alfabesindeki harflerle adlandırılmasını önermiştir. DSÖ ayrıca varyantları, dikkate alınması gereken varyantlar (“Variant of Interest”; VOI) ve endişe uyandıran varyantlar (“Variant of Concern”; VOC) olarak iki grupta sınıflandırmaktadır. Buna göre “alpha” (B.1.1.7, İngiltere), “beta” (B.1.351, Güney Afrika), “gamma” (B.1.1.28.1, Brezilya) ve “delta” (B1.617.2, Hindistan) varyantları endişe uyandıran varyantlardır (VOC). Dördü de ülkemizde bulunmakta olup alfa, halen toplumdaki en yaygın ($\geq 75\%$) varyanttır. Bu varyantlar, virüsün S proteininde karakteristik mutasyonlar taşımakta, bulaşma hızı, hastalık ciddiyeti ve immün yanıtta kaçmada olumsuz etkilere neden olmaktadır (8).

Viral RNA'yı saptamak için kullanılan PCR testlerinde genellikle virüsün birden çok genetik bölgesini hedefleyen primer-problar kullanılmaktadır. Böylece hedeflenen bölgelerden birinde mutasyon oluşsa bile testin çalışması ve doğru sonuç vermesi sağlanmaktadır (9). Ülkemizde halen rutin tanıda kullanılmakta olan SARS-CoV-2 RT-PCR kitlerinin hedefi, virüsün N ve ORF1ab gen bölgelerinin korunmuş alanlarıdır ve şu ana dek bilinen varyantları saptamada bir sorun bildirilmemiştir (10).

Antijen ve antikor testleri de, incelenen virüs proteininde değişikliğe yol açan mutasyonlardan etkilenebilir. Mutasyonlar sekanslama çalışmaları ile düzenli olarak izlenmeli ve gerektiğinde tanı testlerinde değişiklikler yapılmalıdır.

COVID-19 antikor testleri ne zaman kullanılmalı, sonuçları nasıl değerlendirilmelidir?

Virüse özgü antikorların varlığı, etkenle veya antijenle karşılaşıldığını ya da pasif yolla antikorların alındığını gösterir. Enfeksiyon ve aşı sonrası farklı özelliklere sahip antikorlar oluşmakta, bunların bir kısmı virüsü nötralize edici özellik göstermektedir. Rutin tanıda ELISA, CLIA veya immünokromatografik “lateral flow” gibi farklı teknikler ile saptanan antikorlar “bağlanan antikorlar” olarak tanımlanmaktadır. Nötralizan antikorları saptamak için canlı virüsü kullanan “virüs nötralizasyon testi” klasik yöntemdir. Bunun yanı sıra kullanım kolaylığı sağlayan “pseudovirüs (SARS-CoV-2 S proteinini ekspres eden rekombinant virüs) nötralizasyon testi” veya canlı virüs kullanmayan “yarışmalı nötralizasyon testi” gibi farklı yöntemler de bulunmaktadır (11).

Doğal enfeksiyondan sonra virüsün iki önemli antijeni olan S ve N proteinlerine karşı IgM, IgA, IgG izotipinde antikorlar gelişmektedir. Testlerde antijen olarak sıklıkla N veya S proteini bu-

lunmakta, az sayıda kitte ise ikisi birlikte kullanılmaktadır. S antijeni olarak tüm S, S1 alt ünitesi veya S1'in reseptöre bağlanan bölge (RBD) kısmını kullanan testler mevcuttur. Nötralizan antikorlar, özellikle RBD bölgesine karşı geliştiği için anti-RBD antikorları, daha özgül ve nötralizan antikor testleri ile daha korele bir yanıtı göstermektedir. Antikorlar, genellikle 2-3. haftadan sonra saptanabilir oldukları için akut enfeksiyon tanısında kullanılması uygun değildir (11). ELISA veya CLIA esaslı yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri genellikle hızlı kart testlerden (immünokromatografik test) daha iyidir. IgG veya total antikor bakan testler daha doğru sonuç vermektedir (12). Antikor yanıtı ve miktarı, enfeksiyonun şiddeti ve karşılaşmadan itibaren geçen gün sayısı ile doğru orantılıdır. Antikor testinin negatif olması enfeksiyonu dışlamaz. Diğer koronavirüsler ve bazı diğer viral enfeksiyonlar ile çapraz reaksiyon saptanabilmekte, bu nedenle özgüllüğü yüksek ($\geq 99\%$) olan testlerin seçilmesi önerilmektedir. Testlerin duyarlılıkları test tasarımına ve enfeksiyonun gününe bağlı olarak değişmekte olup, 15 ticari kitin karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada total antikor ve IgG saptayan testler için duyarlılık %75.3-96.7 arasında belirlenmiştir (13). FDA, antikor testlerinde hızlı onay (EUA) için $\geq 90\%$ duyarlılık, $\geq 95\%$ özgüllük kriterlerini kullanmaktadır (14).

Antikor pozitifliğinin, enfeksiyondan korunmada rolü olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır. İngiltere'de yürütülmekte olan SIREN çalışmasında COVID-19 geçirmiş ve antikoru pozitif kişilerde re-enfeksiyon riskinin daha düşük olduğu ve bu etkinin ortalama yedi ay süreli olduğu gösterilmiştir (15). Ancak bu tür çalışma verileri, henüz antikor test sonuçlarının rutin kullanımda yorumlanabilmesine yetecek kanıt düzeyinde bulunmamaktadır.

Antikor testleri, temel olarak serolojik sürveyans çalışmalarında, immün plazma donörlerini belirlemede ve çocuklarda “çoklu sistem enflamasyonu sendromu” tanısında kullanılmaktadır. İmmün plazma tedavisi için yüksek titrede antikor içeren plazmanın kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla farklı antikor testleri için önerilen eşik değerler bulunmaktadır (16). Ayrıca antikor testleri, yüksek klinik şüpheye rağmen viral RNA testleri negatif çıkan ve semptomların başlangıcından itibaren en az 14 gün geçmiş kişilerde tanıya yardımcı ikinci bir test olarak kullanılabilir (12).

Rutinde kullanılan testlerle saptanan antikorların (bağlanan antikorlar), ne süre ile kalıcı oldukları, klinik açıdan anlamlı antikor miktarı ve enfeksiyondan korunmadaki etkileri konusunda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bağlanan antikorların bir kısmı nötralizan özellik gösterebilmektedir. Antikor testlerinin bağışıklık göstergesi veya korunma önlemlerinin gevşetilmemesine gerekçe olarak kullanılmaları önerilmemektedir (17). FDA, bu testlerin özellikle aşı sonrası bağışıklığı değerlendirmede kullanılmamasını, testlerin bu açıdan valide edilmediğini vurgulamaktadır (18).

DSÖ, aşı çalışmalarında, antikor esaslı tedavilerde ve tanıda kullanılan antikor testlerindeki

sonuçların karşılaştırılabilir olması için uluslararası standart ve referans paneli geliştirmiştir. Antikor miktarları bu standartlara göre değerlendirildiğinde, bağlanan antikorların kantitasyonunda BAU/ml, nötralizan antikorların kantitasyonunda IU/ml kullanılmaktadır (19). Bazı kantitatif ticari testler, sonuçlarının bu şekilde tanımlanabilmesi için değişim faktörlerini tanımlamışlardır (20).

COVID-19 antijen testleri ne zaman kullanılabilir?

Antijen testlerinde, virüsün proteinleri aranır. Bu testlerin amplifikasyon yoktur, duyarlılık ve özgüllük viral RNA (PCR) testlerinden daha düşüktür. Ancak yüksek viral yük (yaklaşık $\geq 10^6$ kopya/ml veya Ct ≤ 25) taşıyan enfekte kişileri saptayabildiği için, virüs miktarının fazla olduğu semptomların başlamasından önceki bir iki gün ve sonrasındaki beş günlük dönemde başarılı olması beklenir (21,22). Antijen testleri için solunum yolu örnekleri kullanılır. Tükürük için optimize edilmiş testler de bulunmaktadır. PCR testine ulaşamayan veya hızlı bir ön değerlendirme gerektiren durumlarda kullanılabilir. Genellikle virüsün nükleokapsid antijeni aranmakta olup farklı özelliklere sahip testler bulunmaktadır. Negatif olması enfeksiyonu dışlamaz, hastanın daha duyarlı bir test olan PCR yöntemi ile değerlendirilmesi gereklidir. Yalancı pozitiflikler de olabilir. DSÖ, antijen saptamada PCR testi ile karşılaştırıldığında duyarlılığı $\geq 80\%$, özgüllüğü $\geq 97\%$ olan testlerin seçilmesini önermektedir (21, 22).

Bazı ülkelerde özel grupların taranmasında, mevcut önlem ve test protokollerine ek olarak hızlı antijen testleri de kullanılmaktadır. Bu amaçla ECDC ve WHO'nun rehberleri bulunmaktadır (21,22). Prevalansın düşük olduğu durumlarda, yalancı pozitiflik olasılığı (düşük pozitif prediktif değer), prevalansın yüksek olduğu durumlarda, yalancı negatiflik olasılığı (düşük negatif prediktif değer) ön plana geçmektedir. Bu nedenle prevalansa, kullanım amacına ve testin performans özelliklerine bağlı olarak antijen testi ile pozitif ve/veya negatif saptanan örneklerin PCR ile doğrulanması gerekebilir.

Sonuçların güvenilirliği açısından, mikrobiyolojik tanıda kullanılacak testlerin seçilmesi, kalitenin sağlanması, uygulanması, yorumu önemlidir ve Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanı kontrolünde yürütülmelidir. Test sayısının artırılması ve ticari nedenlerle bu basamaktan ödün verilmesinin sonuçları etkilemesi kaçınılmazdır. Klinisyenlerin, laboratuvar sorumlusu Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlarından testlerle ilgili bilgi almaları, sonuçların yorumlanması ve kısıtlılıkların anlaşılması açısından önemlidir. Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanları testlere ilişkin her türlü soru ve sorunda yardıma hazırdır ve işbirliği kurmaktan mutlu olacaklardır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance, 11 September 2020. Erişim tarihi: 30.05.2021. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334254>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Specimen Collection. Erişim tarihi: 23.05.2021. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources.html>.
3. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). Erişim tarihi: 05.11.2020. Erişim adresi: <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-molecular/molecular-eval-results/>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Ending isolation. Erişim tarihi: 30.05.2021. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>.
5. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. Clin Infect Dis 2021; Jan 22:ciab048.
6. Long DR, Gombor S, Hogan CA, et al. Occurrence and timing of subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR positivity among initially negative patients. medRxiv [Preprint]. 2020 May 8:2020.05.03.20089151.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for investigating suspected SARS-CoV-2 reinfection (ICR). Erişim tarihi: 30.05.2021. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html>.
8. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update, 18 May 2021. Erişim tarihi: 30.05.2021. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---18-may-2021>.
9. The Foundation for Innovative New Diagnostics. Erişim tarihi: 30.05.2021. Erişim adresi: <https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2021/03/COVID-variants-report-FINAL-12MAR2021.pdf>.
10. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Erişim tarihi: 30.05.2021. Erişim adresi: https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/SARS-CoV-2_varyantlar_SSS.pdf.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Antibody testing interim guidelines. Erişim tarihi: 29.05.2021. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>.
12. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. Clin Infect Dis 2020; Sep 12:ciaa1343.

13. Harrithøj LH, Gybel-Brask M, Afzal S et al. Comparison of 16 serological SARS-CoV-2 immunoassays in 16 clinical laboratories. J Clin Microbiol 2021;59:e02596-20.

14. Duong YT, Wright CG, Justman J. Antibody testing for coronavirus disease 2019: not ready for prime time. BMJ 2020; 370:m2655.

15. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). Lancet 2021;397:1459–69.

16. American Association of Blood Banks (AABB). Toolkit updated 04/14/21. COVID-19 convalescent plasma (CCP) under emergency use authorization. Erişim tarihi: 30.05.2021. Erişim adresi: https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/regulatory/toolkit-for-ccp-under-eua.pdf?sfvrsn=741be857_18.

17. KLİMUD. COVID-19 tanı ve taramasında mikrobiyolojik testlerin kullanımı. Erişim tarihi: 07.11.2020. Erişim adresi: https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/COVID19_tani_ve_tarama_testleri_09112020.pdf.

18. FDA In Brief: FDA advises against use of SARS-CoV-2 antibody test results to evaluate immunity or protection from COVID-19, including after vaccination. Erişim tarihi: 29.05.2021. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-brief-fda-advises-against-use-sars-cov-2-antibody-test-results-evaluate-immunity-or-protection>.

19. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, et al. WHO international standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. Lancet 2021;397:1347-8.

20. Perkmann T, Perkmann-Nagele N, Koller T, et al. Anti-Spike protein assays to determine post-vaccination antibody levels: a head-to-head comparison of five quantitative assays. medRxiv 2021.03.05.21252977.

21. World Health Organization. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: an implementation guide. 21 December 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

22. European Centre for Disease Prevention and Control/European Agency for Safety and Health at Work. Considerations on the use of rapid antigen detection (including self-) tests for SARS-CoV-2 in occupational settings. ECDC/EU-OSHA: Stockholm/Bilbao; 6 May 2021.

3. COVID-19'da hastalık ağırlık tanımları ve yatış kriterleri

Prof Dr. Özlem Azap

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

ozlem.azap@gmail.com



Bu bölümde, COVID 19 hastalığında ağırlık tanımlarına ve yatış kriterlerine ilişkin olarak 7 Mayıs 2021 itibariyle Sağlık Bakanlığı rehberlerindeki öneriler kısaca özetlenecek ve ardından dünyadaki uygulamalardan bahsedilecektir. Tedavide verilen ilaçlara ilişkin ayrıntılı değerlendirmeler diğer bölümlerde ele alındığından burada yer verilmeyecektir.

COVID-19 genellikle asemptomatik, hafif, orta, ağır, kritik seyirli olmak üzere kategorilere ayrılmaktadır. Bu kategoriler standart olmayıp farklı gruplandırmalar da kullanılmaktadır. Örneğin hafif-orta seyirli kategoriler birlikte ele alınabilmektedir; kritik hastalar mekanik ventilasyona gereksinimi olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirilmektedir. Bazı sınıflandırmalarda da ayaktan izlenen hastalar, servise yatırılarak izlenen hastalar ve yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalar olarak ele alınmaktadır.

Sağlık Bakanlığı Rehberine göre COVID-19 hastalarına yaklaşım nasıldır?

Sağlık Bakanlığı'nın 7 Mayıs 2021'de güncellenen rehberine göre COVID-19 olguları

- Komplike olmayan hastalar
- Pnömonisi olan hastalar (Hafif-orta seyirli pnömoni ve ağır pnömoni olmak üzere iki grup)
- Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar

olarak üç gruba ayrılmaktadır (1).

Taramalar sırasında veya temaslı takibinde saptanan asemptomatik olgulara da rehber önerilerine göre tedavi başlanmaktadır.

Sağlık Bakanlığı'nın erişkin tedavi, evde takip ve yatan hasta algoritmalarının güncel hallerine 11 Haziran 2021 tarihi itibariyle web sayfası üzerinden ulaşamadığından Ekim ayındaki algoritmalar kaynak olarak gösterilmiştir.

Komplike olmayan hastalar:

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24, SpO₂ > %93 oda havasında) ve

- Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar olarak değerlendirilmektedir.

Pnömonisi olan hastalar:

Hafif-orta seyirli pnömoni:

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup,
- Solunum sayısı < 30/dakika olan, oda havasında SpO₂ düzeyi > %90 üzerinde olan ve
- Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar olarak değerlendirilmektedir.

Komplike olmayan hastaların ve hafif-orta seyirli pnömonisi olan olguların ayaktan izlenebileceği, algoritma uyarınca tedavi başlanacağı ve ilaçların hastane eczanesinden temin edileceği belirtilmektedir (1-3). Ayaktan izlem kararı verilirken (evde veya ilgili izolasyon alanlarında) hastanın klinik tablosu ile birlikte destek tedavisi gereksinimi, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının işbirliğine uyup uyamayacağı gibi faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir. Hastaların, hekimin uygun bulması durumunda hastaneye yatırılarak izlenebileceği belirtilmektedir (1).

Evde Takip Algoritmasında; ileri yaş (≥65 yaş) olanlar; bağışıklığı baskılanmışlar (HIV ile enfekte, transplantasyon yapılmış olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immüsupresif ilaç kullananlar); kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM gibi komorbiditesi olanlar; obezler; sigara içicisi ve gebe olanlarda hastalığın daha ağır seyredilme riski yüksek olduğundan, bu hastaların evde takiplerinin daha yakından yapılması gerektiği belirtilmiştir (3,4).

Ağır seyirli pnömoni:

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup
- Takipnesi (≥30/dakika) mevcut, oda havasında SpO₂ düzeyi ≤ %90 altında olan ve
- Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar olarak değerlendirilmektedir.

Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar:

Hastaların yoğun bakım gereksiniminin de aşağıdaki durumların varlığında, yoğun bakım kon-

sültasyonu istenerek değerlendirilmesi önerilmektedir:

- Dispne ve solunum distressi olan
- Solunum sayısı ≥ 30/dk
- PaO₂/FiO₂ < 300 olan
- Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO₂ < % 90 veya PaO₂ < 70 mmHg olan
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan sistolik kan basıncından 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg), taşikardi > 100/ dk
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi
- İmmüsupresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı (1).

Bu kriterlere sahip hastaların değerlendirilmesi için yoğun bakım sorumlu hekimlerinden konsültasyon istenmesi ve yatış kararının yoğun bakım sorumlusuyla birlikte verilmesi önerilmektedir.

Dünyadaki diğer yaklaşımlar nelerdir?

Dünya Sağlık Örgütü, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü ve Avustralya Ulusal Güçbirliği'nin rehberlerinde benzer hastalık derecelendirme kriterleri ve grupları bulunmaktadır (5-7).

Oksijen saturasyonu için DSÖ tarafından önerilen %90, ABD tarafından önerilen %94 veya Avustralya tarafından önerilen %90-92 değerlerinin mutlaka hastanın kliniğine göre değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Örneğin DSÖ'nün rehberinde %90 ve altındaki değerler ağır hastalık için bir kriter olarak önerilmekle birlikte akciğer hastalığı olmayan bir kişide oda havasında ölçülen %90-94 arasında bir değer de ağır hastalığın erken bir bulgusu olabileceği hatırlatılmaktadır (5).

Hafif hastalık:

Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik, vb semptomların olması ancak nefes darlığı, solunum sıkıntısı olmaması, akciğer radyolojisinin normal olması durumunu tanımlar.

Orta derecede hastalık:

Solunum yolu enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular olması ancak oksijen saturasyonunun %90-94 veya üzerinde olması durumunu tanımlar.

Ağır hastalık:

Solunum sayısının 30/dakikanın üzerinde olması, oksijen saturasyonu %90-94'ten düşük olması, PaO₂/FiO₂ değerinin 300 mmHg'nın altında olması veya infiltrasyonun akciğerlerin %50'sinden fazlasına yayılması durumunu tanımlar.

Kritik hastalık:

Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olması durumunu tanımlar.

SARS-CoV-2 PCR test sonucu pozitif saptanan herkesin hastaneye yatması gerekir mi?

Dünya Sağlık Örgütü'nün evde hasta bakımı dokümanında hastaneye yatma konusunda sıkıntı olduğu durumlarda (yatak olmaması, vb. gibi) hastaların izolasyona ilişkin olarak gerekli önlemler alındıktan sonra, evde izlenebilecekleri belirtilmektedir (8).

ABD, Avustralya, Kanada, İngiltere gibi ülkelerde ateş, halsizlik, öksürük gibi yakınmaları olan ancak nefes darlığı olmayan COVID-19 hastalarının YATIRILARAK DEĞİL EVDE izlenmeleri önerilmektedir (6,7,9,10).

Evde izlenen hastalar, solunum sıkıntısı, vb. bir durum olduğunda mutlaka sağlık kuruluşuna başvurma konusunda bilgilendirilmiş olmalıdır.

RT-PCR testi negatif olan bir kişi COVID-19 tanısı alıp tedavi edilebilir mi?

Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19'a ilişkin üç olgu tanımı vardır; şüpheli olgu, olası olgu, kesin olgu. Klinik olarak solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları olan, radyolojik olarak COVID-19 hastalığı ile uyumlu bulguları olan hastalar SARS-CoV-2 PCR testleri negatif saptansa bile "olası COVID-19" olgusu olarak kabul edilirler. Olası olgu olarak değerlendirilen hastalarda izlenmesi gereken yol "kesin COVID-19" olgusunda yani SARS-CoV-2 PCR testinin pozitif saptandığı olgulardaki gibidir. Yatış, tedavi, izlem, vb. konularındaki kriterler olası COVID-19 olguları için de geçerlidir (11).

COVID-19 için hastaneye yatış kriterleri nelerdir?

COVID-19'a ilişkin olarak yatış kriterleri konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Birçok ül-

kede hastaneye yatış kriterleri; hipoksi (oksijen saturasyonunun %90-94'ün altında olması) ve solunum desteğine ihtiyaç duyulması olarak belirlenmiştir. Bunun dışında takipne ve görüntüleme tetkiklerinde akciğerlerin %50'den fazlasında infiltrasyon görülmesi yatış kriteri olarak değerlendirilmektedir. İmmünsüpresif hastalar, hipotansif hastalar, akut böbrek yetmezliği olan hastalar da yatış endikasyonu olan hastalardır (6,7,9,10).

Hafif, orta, ağır ve kritik hastalık kriterlerine göre değerlendirildiğinde ağır ve kritik durumda olan hastalar için kesin yatış endikasyonu vardır. Orta derecede hastalık tablosunda ise solunum sıkıntısı varsa yatış endikasyonundan söz edilmektedir (6-9).

İmmünsüpresif hastalar, böbrek yetmezliği olan hastalar da yatış yönünden öncelikli olarak değerlendirilmesi gereken grupta yer almaktadır.

Sonuç olarak, COVID-19 genellikle asemptomatik, hafif, orta, ağır, kritik seyirli olmak üzere kategorilere ayrılmaktadır. Bu kategoriler standart olmayıp farklı gruplandırmalar da kullanılmaktadır. Örneğin hafif-orta seyirli kategoriler birlikte ele alınabilmektedir; kritik hastalar mekanik ventilasyona gereksinimi olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirilmektedir. Bazı sınıflandırmalarda da ayaktan izlenen hastalar, servise yatırılarak izlenen hastalar ve yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalar olarak ele alınmaktadır.

Hafif, orta, ağır ve kritik hastalık kriterlerine göre değerlendirildiğinde ağır ve kritik durumda olan hastalar için kesin yatış endikasyonu vardır. Orta derecede hastalık tablosunda ise solunum sıkıntısı varsa yatış endikasyonundan söz edilmektedir.

İmmünsüpresif hastalar, böbrek yetmezliği olan hastalar da yatış yönünden öncelikli olarak değerlendirilmesi gereken grupta yer almaktadır.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi. Erişim tarihi: 10 Haziran 2021. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieris-kinhastayonetimivetedavipdf>.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Erişim adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37690/0/covid19-plkacilhastayonetimipdf.pdf?_tag1=E514708F4392A533E2E8FCF139838B92CC444CD4.

3. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Evde Takip Algoritması. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Erişim adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38300/0/covid-19evdetakipalgoritmasipdf.pdf?_tag1=894096AF7364C74025229ACD18ECD7AD1E609F7D.

4. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Yatan Hasta Algoritması. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Erişim adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38302/0/covid-19yatanhastaalgoritmasipdf.pdf?_tag1=31D270B4BD2E01CDC16CC136D8E3983A0107C236.

5. Dünya Sağlık Örgütü. Erişim tarihi: 10 Haziran 2021. Erişim tarihi: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.

6. ABD. COVID-19 Tedavi Rehberi. Erişim tarihi: 10 Haziran 2021. Erişim adresi: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.

7. Avustralya Ulusal COVID-19 Güçbirliği. Erişim tarihi: 10 Haziran 2021. Erişim adresi: <https://covid19evidence.net.au/#clinical-flowcharts>.

8. Dünya Sağlık Örgütü (WHO). Erişim tarihi: 10 Haziran 2021. Evde hasta bakımı dökümanı. Erişim adresi: [https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications/i/item/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts).

9. İngiltere, NHS. Erişim tarihi: 10 Haziran 2021. Erişim adresi: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/self-isolation-and-treatment/when-to-self-isolate-and-what-to-do/>.

10. Kanada. Erişim tarihi: 10 Haziran 2021. Erişim adresi: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html#a5>.

11. Dünya Sağlık Örgütü (WHO). Olgu tanımları. Erişim tarihi: 10 Haziran 2021. Erişim adresi: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1.

4. COVID-19'da prognostik belirteçler

Doç. Dr. Cenk Babayigit

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Hatay
cbabayigit@gmail.com

Prof. Dr. Ayşın Şakar Coşkun

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Manisa
aysins@hotmail.com



COVID-19'da klinik kötüleşme veya mortaliteyi öngörebilecek prognostik belirteçler var mıdır?

COVID-19'da ağır hastalıkla ve mortalite ile ilişkisi belirlenmiş çok sayıda laboratuvar parametresi (belirteç) vardır (Tablo 1). Hematolojik; biyokimyasal (hepatik, renal); inflamatuvar; kardiyak belirteçler; koagülasyon ve doku hasarı belirteçleri gibi pek çok parametrenin ağır hastalık tablosu ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (1-5).

Tablo 1. Covid-19'da kötü prognoz ile ilişkili belirteçler

| | |
|--|---------------------------------------|
| Hematolojik belirteçler | Lenfopeni |
| | Nötrofil/Lenfosit oranında artış |
| Biyokimyasal belirteçler | Karaciğer enzimlerinde artış |
| | Laktat dehidrogenaz düzeyinde artış |
| | Akut böbrek hasarı |
| | Kreatinin fosfokinazda artış |
| İnflamatuvar belirteçler | C-reaktif protein düzeyinde artış |
| | Ferritinde artış |
| | Eritrosit sedimentasyon hızında artış |
| | IL6 düzeyinde artış |
| | TNF alfa düzeyinde artış |
| Pıhtılaşma ve kardiyak belirteçleri | D-dimer düzeyinde artış |
| | Protrombin zamanında uzama |
| | Troponin düzeylerinde artış |

Prognozla ilişkili hematolojik belirteçler hangileridir?

COVID-19'da lökosit sayısı normal veya azalmış olabilir. Ancak ciddi hastalıkta, özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lökositöz görülme sıklığı fazladır. Lökositöz, eklenen bakteriyel infeksiyonlar veya kortikosteroid kullanımı gibi durumlarla ya da ileri yaşla ilişkili olabilir. Benzer şekilde nötrofili de özellikle ciddi hastalıkta görülmekle birlikte, tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle lökosit ve nötrofil sayılarındaki artışın kötü prognoz göstergesi olduğu tartışmalı bir sonuç olarak değerlendirilebilir (6-8).

Lenfopeni yapılan tüm çalışmalarda hastalığın bir bulgusu olarak karşımıza çıkar. Birçok çalışmada da kötü gidiş ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle hastalığın takibinde lenfosit düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Nötrofil/lenfosit oranı ciddi hastalıkta artar ve kötü prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Eşik değer bir çalışmada 50 yaş üstünde 3.13, bir başka çalışmada 5 olarak bildirilmiştir.

Trombosit düzeyleri ciddi hastalıkta düşer, bu trombosit yıkımının artışı ve hasarlı akciğer dokusundaki yapının azalması ile ilişkili olabilir. Trombosit sayısında düşme ve trombosit/lenfosit oranında artışın COVID-19'da kötü prognostik anlamı olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, tersi sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır (1,9-11).

Sonuç olarak, **lenfopeni ve artmış nötrofil/lenfosit oranı** ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Lenfosit sayısının eşik değeri 800/microL alınabilir.

Prognozla ilişkili biyokimyasal belirteçler hangileridir?

BUN ve kreatinin düzeylerinde artış, iskelet kası kaynaklı kreatin fosfokinaz (CK) ve hepatositlerden kaynaklanan aminotransferaz (ALT, AST) seviyelerindeki artış ağır ve fatal seyirli olgularda belirgin olarak izlenmiştir. Benzer şekilde hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi ağır olgularda sıktır. COVID-19'da ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi en belirgin doku hasarı belirteci laktat dehidrohidrogenaz (LDH)dır (1,8,11,12). LDH düzeyinin 245 unit/L üzerinde olması, CK düzeyinin normal sınırların 2 katından fazla artışı kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir.

Prognozla ilişkili inflamatuvar belirteçler hangileridir?

COVID-19'un şiddetinde ve kötü prognozunda rol oynayan en önemli süreç viral enfeksiyonun neden olduğu abartılı, kontrolsüz ve şiddetli inflamatuvar konak yanıtıdır. Bu inflamatuvar yanıt-

ta rol oynayan pek çok farklı molekül olsa da ağır hastalık tablosu ve mortalite ile en belirgin ilişkisi bulunanlar; C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), ferritin, interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) ve prokalsitonin (PCT) düzeylerinin yüksekliğidir (1,13,14).

CRP düzeyinin 100 mg/L, **ferritin** düzeyinin 500 mcg/L düzeyinin üstüne çıkması kötü prognozla ilişkilidir.

Prognozla ilişkili pıhtılaşma belirteçleri ve kardiyak belirteçler hangileridir?

COVID-19'da pıhtılaşma sistemi belirgin oranda etkilenir. D-dimer ve protrombin zamanı artarken, trombosit sayısı düşer. En fazla çalışılan ve en güçlü kanıta sahip prognostik belirteç D-dimer düzeyidir. 1000 ng/mL düzeyinin üstündeki değerler kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (1,6-8,10-12,15).

Miyokard, virüsün vücuda girerken bağlandığı anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) proteininden zengin bir dokudur. Bu açıdan viremi sırasında doğal bir hedef dokudur. Çok sayıda (toplam 46.248) COVID-19 hastasını içeren bir meta-analizde kardiyovasküler hastalıkların (KVH) COVID-19'a en sık eşlik eden 3. komorbidite olduğu ve ağır COVID-19'da KVH gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (5). COVID-19'un şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili en önemli kardiyak belirteçler; kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT), kreatin fosfokinaz-miyokardiyal band (CK-MB) ve beyin natriüretik peptid (BNP)dir. Bunlar arasında prognostik potansiyeli en yüksek olanlar cTnI ve cTnT'dir. Bunlar COVID-19'da akut miyokardiyal zedelenme, yoğun bakım gerekliliği, hastane içi ölüm ve şiddetli inflamasyonla ilişkili bulunmuştur (5). cTnT düzeyinin normalin üst sınırının 2 katından fazla yükselmesi kötü prognostik belirteç olarak alınabilir.

Sonuç olarak **D-Dimer, kreatin kinaz ve troponin** düzeylerinde yükselme kötü prognoz göstergeleridir.

Klinikte tüm bu belirteçler içinde hangilerine bakmalı ve takip etmeliyiz?

Yukarıda sözü edilen belirteçlerden hangisi veya hangilerinin bakılacağı her merkezin kendi olanaklarıyla ilişkilidir. Ayaktan başvuran hastalar için: tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH, CK, ferritin, CRP, D-dimer, troponin düzeylerini kapsayan ayrıntılı biyokimyasal değerlendirmelerin hastalığın ağırlığı ve merkezin olanaklarına göre yapılması önerilir.

Hastaneye yatış endikasyonu olan tüm hastalar için yatışta bu belirteçlerin değerlendirilmesi

uygundur. Belirteçleri normal aralıkta olmayan hastalarda her gün, normal aralıkta olan hastalarda hastanın klinik durumuna göre belirlenen belli aralıklarla izlem yapılabilir. Yoğun bakımda yatan hastalarda belirteçlerin yüksek olması durumunda en azından günlük izlemi uygun olacaktır.

Bir diğer sorun belirteçlerin eşik değerleridir. Çalışmalarda farklı değerler kullanılmış olduğu için bu konuyla ilgili bir görüş birliği yoktur. Tablo 2’de şiddetli seyreden COVID-19 olgularında en sık görülen laboratuvar değişiklikler ve eşik değerleri yer almaktadır (11,12,15).

Tablo 2. Şiddetli COVID-19’da görülen laboratuvar değerleri

| Belirteç | Eşik değer |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| Lenfosit sayısında azalma | <800 /microL |
| Laktat dehidrogenaz düzeyinde artış | >245 units/L |
| Kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış | >Normalin üst sınırının 2 katı |
| C-reaktif protein düzeyinde artış | >100 mg/L |
| Ferritin düzeyinde artış | >500 mcg/L |
| D-dimer düzeyinde artış | >1000 ng/mL |
| Troponin düzeyinde artış | >Normalin üst sınırının 2 katı |

Sonuç olarak bu belirteçlerden hangisi veya hangilerinin bakılacağı her merkezin kendi olanaklarıyla ilişkilidir. Ayaktan başvuran her hastada tam kan sayımı ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH, CK, ferritin, CRP, D-dimer, troponin düzeylerini kapsayan ayrıntılı biyokimyasal değerlendirmelerin yapılması önerilir. Hastaneye yatan tüm hastalarda yatışta bu belirteçlerin değerlendirilmesi uygundur. Değerlerin anormal bulunduğu hastalarda değere ve klinik duruma göre yakın takip, anormal olmayan hastalarda hastanın klinik durumuna daha geniş aralıklarla izlemi yapılabilir. Yoğun bakımda yatan hastalarda belirteçlerin en azından günlük izlemi uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Khinda j, Janjua NZ, Cheng S et al. Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. J Med Virol 2020;1-21.
2. Feng X, Li S, Sun q, et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Medicine 2020;7:1-14.
3. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, et al Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. Crit Rev Clin Lab Sci 2020;57(6):389-99.

4. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, et al. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: A review. Viruses 2020;12(5):527.
5. Yang, J, Zheng Y, Gou, X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Infect. Dis 2020;94:91-5.
6. Elshazli RM, Eman Toraih EA, Elgaml A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLoS ONE 15(8): e0238160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238160>
7. Marin BG, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol 2021;31:e2146. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
8. Köktürk N, Babayiğit C, Kul S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. Respiratory Medicine 2021; 183: 106433. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106433>
9. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, et al. A summary of the diagnostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. Crit Rev Clin Lab Sci 2020;57(6):415-31.
10. Liao D, Zhau F, Luo L, Et A. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: A retrospective cohort study. Lancet Haematol 2020;7(9):671-678.
11. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristic of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323(11):1061-9.
12. 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. JAMA Intern Med 2020;180(7):934-43.
13. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med 2020;26(10):1636-43.
14. Kappert K, Jahic A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. Biomarkers 2020;1-36. doi: 10.1080/1354750X.2020.179788.
15. Zhou F, Du R, Fan G, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-62.

5. COVID-19'da taburculuk kriterleri

Prof. Dr. Metin Özkan

Memorial Ankara Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

metin58@yahoo.com



Genel olarak hastaneye yatırılan semptomatik COVID-19 hastaları daha ağır hastalığa sahiptirler. Ayrıca bu hastaların immünsüpresyona neden olabilecek kronik hastalığa sahip olma olasılıkları daha yüksektir. Bu nedenle, hastaneye yatırılan semptomatik COVID-19'lu tüm hastaların hastanede izole edilmesi veya taburcu edilenlerin ilk pozitif SARS-CoV-2 PCR testinden sonraki 14-20 gün boyunca evde izole edilmeleri gerekir (Tablo 1). Oysa hafif hastalık tablosuyla evde takip edilenlerde izolasyon için 10 gün yeterli olmaktadır (1,2).

Klinik iyileşme kriterleri; solunum semptomlarında gerileme, ilaç kullanmadan en az 3 gün ateş (> 37.8°C) olmaması, altta yatan ciddi immünsüpresyon olmamasıdır (1,3).

Öksürük veya normal koku veya tat duyusunda değişiklik (anosmi) bazı kişilerde birkaç hafta sürebilir ve diğer semptomlar düzeldiğinde devam eden enfeksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmez.

SARS-CoV-2 testi negatif çıkan veya test yapılmayan ancak klinik olarak şüphelenilen COVID-19 hastaları hastaneye yatmayı gerektirecek kadar ağırsa yatıştan sonraki 14 günlük boyunca izolasyon yapılmalıdır.

COVID-19 hastasının taburcu edilmesi

Taburculuk işlemi, hastanın klinik durumu taburcu olmaya uygun olduğunda, örneğin stabil veya iyileşmekte olan solunum fonksiyonuna sahip olduğu değerlendirildikten sonra yapılabilir ve devam eden bakım ihtiyaçları evde karşılanabilir. Aşağıdaki durumlarda taburculuktan 48 saat önce özel değerlendirme yapılmalıdır (1-4):

- Bağışıklığı ciddi oranda baskılanmış veya buna neden olacak tedavi alanlar,
- Hane halkının bir üyesi yüksek riskli grupta yer alanlar.

Semptomları kötüleşirse ne yapmaları gerektiği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Taburcu edilmiş, önceden semptomatik olan COVID-19 hastaları ilk pozitif SARS-CoV-2 PCR testinden itibaren 14 gün boyunca kendilerini izole etmelidir. Eğer hastalar taburcu olurken ateşliyse, ateş düşürücü ilaç kullanmadan 48 saat boyunca ateş düşük seyredene kadar izolasyon devam etmelidirler.

COVID-19 hastalarının taburcu edilmesinde dikkate alınması gereken kriterler:

- a) semptomların klinik olarak gerilemiş olması
- b) semptomların başlamasından bu yana geçen süre
- c) hastalığın şiddeti
- d) bağışıklık durumu
- e) üst solunum yolundan viral RNA klirensi

Tablo 1. COVID-19'lu kişilerin taburcu edilmesi ve izolasyonunun sona erdirilmesi kriterleri

| Hasta tanımı | Öneriler |
|---|--|
| Hafif/orta düzeyde COVID-19 Bağışıklığı baskılanmış veya evinde yüksek risk grubunda biri olan olası veya doğrulanmış COVID-19 vakası | Aşağıdaki kriterler yerine getirildiğinde hasta izolasyondan çıkarılabilir: • En az üç gün süreyle ateş olmaması ve ateş dışındaki semptomların klinik olarak iyileşmesi VE • Semptomların başlamasından 10 gün sonra VEYA Solunum örneklerinde 24 saat arayla iki ardışık negatif SARS-CoV-2 RT-PCR testi. Klinik kriterlere göre erken taburcu edilen hastalara, yukarıdaki kriterler karşılanana kadar evde veya güvenli bir yerde kendilerini tecrit etmeleri talimatı verilmelidir. |

| | |
|--|--|
| <p>Şiddetli COVID-19</p> <p>Bağışıklığı baskılanmış veya evinde yüksek risk grubunda biri olan olası veya doğrulanmış COVID-19 vakası</p> | <p>Aşağıdaki kriterler yerine getirildiğinde hasta izolasyondan çıkarılabilir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En az üç gün süreyle ateş olmaması ve ateş dışındaki semptomların klinik olarak iyileşmesi <p>VE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semptomların başlamasından sonra en az 14 ve en fazla 20 gün geçmiş olması <p>VEYA</p> <p>Solunum örneklerinden 24 saat arayla iki ardışık negatif SARS-CoV-2 RT-PCR testi. Klinik kriterlere göre erken taburcu edilen hastalar yukarıdaki kriterler karşılanana kadar evde veya güvenli bir yerde kendilerini tecrit etmelidir</p> |
| <p>Bağışıklığı baskılanmış hasta</p> <p>(Örn. transplant alıcısı, uzun süreli kortikosteroid tedavisi veya başka bir bağışıklık baskılayıcı ilaç veya kemoterapi alan hasta, HIV ve düşük CD4 sayısı olan, immün yetmezliği olan hasta)</p> | <p>Aşağıdaki kriterler yerine getirildiğinde hasta izolasyondan çıkarılabilir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En az üç gün süreyle ateş olmaması ve ateş dışındaki semptomların klinik olarak iyileşmesi <p>VE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semptomların başlamasından sonra en az 20 gün geçmiş olması <p>VEYA</p> <p>Solunum örneklerinden 24 saat arayla iki ardışık negatif SARS-CoV-2 RT-PCR testi.</p> |
| <p>Bazı özel kurumlarda yaşayan veya çalışanlar</p> <p>(Bakımevleri, cezaeleri, göçmen/mülteci barındırma tesisi)</p> | <p>Aşağıdaki kriterler yerine getirildiğinde hasta izolasyondan çıkarılabilir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En az üç gün süreyle ateş olmaması ve ateş dışındaki semptomların klinik olarak iyileşmesi <p>VE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Semptomların başlamasından sonra en az 20 gün geçmiş olması <p>VEYA</p> <p>Solunum örneklerinden 24 saat arayla iki ardışık negatif SARS-CoV-2 RT-PCR testi. Klinik kriterlere göre erken taburcu edilen hastalar yukarıdaki kriterler karşılanana kadar tesiste tek bir odada izole edilmelidir.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Asemptomatik COVID-19 vakası</p> <p>SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan ancak takip sırasında semptomu olmayan kişi</p> | <p>Bu hastanın izolasyonu örnek alınımından 10 gün sonra sonlandırılabilir.</p> |
|--|---|

Sonuç olarak taburculuk kararının verilmesinde en az üç gün süreyle ateş olmaması ve ateş dışındaki semptomlarda klinik olarak iyileşme gözlenmesi gereklidir. Hastalık tablosunun ağırlığı ve immünyüpresyon varlığına göre izolasyon süresi 14-20 gün arasında değişmektedir.

Kaynaklar

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
2. Outpatient Management of Acute COVID-19 Last Updated: 24 May 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
3. Guidance for stepdown of infection control precautions and discharging COVID-19 patients and asymptomatic SARS-CoV-2 infected patients. Last Updated: 22 March 2021. Erişim adresi: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-for-stepdown-of-infection-control-precautions-within-hospitals-and-discharging-covid-19-patients-from-hospital-to-home-settings/guidance-for-stepdown-of-infection-control-precautions-and-discharging-covid-19-patients>
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). When You Can be Around Others After You Had or Likely Had COVID-19. Last Updated: 12 March 2021. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/end-home-isolation.html>

6. Post-COVID, Long COVID

Öğr. Gör. Dr. Deniz Kızıllırmak

*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Manisa
dr_dkizilirmak@yahoo.com*

Doç. Dr. Yavuz Havlucu

*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Manisa
dyhavlucu@yahoo.com*

Prof. Dr. Füsün Öner Eyüboğlu

*Göğüs Hastalıkları Uzmanı, TTD Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu Başkanı
fusuneyuboglu@gmail.com*

Prof. Dr. Nurdan Köktürk

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
kokterk.nurdan@gmail.com*



Bu bölümde, COVID-19 enfeksiyon sonrası erken ve geç dönemlerde karşılaşılabilecek sorunlar, risk faktörleri ve çözüm önerileri üzerinde durulacaktır.

COVID-19 enfeksiyonu sonrası dönemin önemi nedir?

COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen hastaların bir kısmında (yaklaşık olarak %10) semptomlar haftalar veya aylar sürecektir. Bir kısım hastada ise, akut dönem sonrasında COVID-19 ile ilişkili yeni semptomlar gelişmektedir. Bu dönemin bazı yönleri COVID-19'a özgü olabilmekte birlikte; çoğu özellikleri diğer viral hastalıklar, ağır enfeksiyonlar ve sepsis sonrası iyileşmeye benzer görünmektedir (1,2). COVID-19 seyrinin başlarında, akut tablo ile ilgili komplikasyonların tespit ve tedavi edilmesine odaklanılırken; bu gruptaki hastalarda akut fazdan iyileştikten sonra kalıcı veya yeni semptomlar için değerlendirme ve yönetim gerekmektedir.

Hastalığın başlangıcından itibaren 4 haftaya kadar COVID-19 semptomlarının devam ettiği dönem 'Akut-COVID' dönemi olarak adlandırılmaktadır. COVID-19 sonrası iyileşme dönemi sorunları, kanıt temelli olmamakla ve kaynaklar arasında farklı isimlerle tanımlanmakla birlikte sık olarak 'Subakut-COVID', 'Post-COVID' ve 'Long COVID' şeklinde adlandırılmaktadır. Hastalığın başlangıcından itibaren 4 ila 12 hafta arasında COVID-19 semptomlarının devam ettiği dönem 'Subakut-COVID'; 12 haftadan sonra semptomların devam etmesi veya

COVID-19 ilişkili yeni semptomlar ya da bulguların eklenmesi de 'Post-COVID' olarak tanımlanmaktadır (3).

COVID-19'dan iyileşen kişilerde çeşitli semptomların devam etmesi dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. Bu semptomlar viral enfeksiyonun kendisi, yoğun bakım tedavisi, vasküler hasar, organ hasarları veya başka çeşitli mekanizmalara bağlı olabilir. Uygun klinik takip ve değerlendirme, etiolojinin belirlenmesi ve tedavinin özelleştirmesi yönünde yardımcı olacaktır.

'Post-COVID' tanımı ne anlama gelmektedir?

COVID-19 enfeksiyonu sırasında veya sonrasında gelişen semptomlar ve bulgular 12 haftadan uzun sürer veya yenileri eklenirse ve bu durum alternatif bir tanı ile açıklanamazsa 'Post-COVID' dönem olarak adlandırılır. 'Post-COVID' dönem; genellikle birbiriyle örtüşen, zaman içerisinde değişiklik gösterebilen ve vücuttaki herhangi bir sistemi etkileyebilen semptom kümeleri ile kendini gösterir. 'Post-COVID' hastaların çoğu, mikrobiyolojik iyileşmeyi gösteren PCR negatiftir. Başka bir deyişle, 'Post-COVID' dönem, mikrobiyolojik iyileşme ile klinik iyileşme arasındaki zaman aralığıdır (3, 4).

'Long COVID' tanımı ne anlama gelmektedir?

'Long COVID' terimi (uzun süreli COVID), akut COVID-19'dan sonra devam eden veya yeni gelişen semptomları ve bulguları tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hem devam eden semptomatik COVID-19'u (4 ila 12 hafta arası); hem de COVID-19 sonrası dönemi (12 hafta veya daha fazla) kapsamaktadır. 'Long COVID', kalıcı immüsupresyonun yanı sıra pulmoner, kardiyak ve vasküler etkilenim dahil olmak üzere COVID-19'u takiben kalıcı fiziksel, tıbbi ve bilişsel sekelleri içeren patolojik bir durumdur. Semptomlar sürekli veya tekrarlayıcı olabilir (5).

Mevcut bulgularla kimin uzun süreli COVID geliştirme riskinin en yüksek olduğu bilinmemekle birlikte, akut hastalığın şiddeti ile 'Long COVID' geliştirme olasılığı arasında çok az ilişki olduğu kabul edilmektedir (6).

'Post-COVID' ve 'Long COVID' tanımları arasındaki temel farklılık nedir?

Bazı kaynaklar COVID-19 sonrası uzamış semptomların olduğu dönemi ve COVID'e bağlı uzun dönem semptomları birlikte değerlendirmekte; 'Post-COVID' ve 'Long COVID' tanımlarını birbirinin yerine kullanılmasını önermektedir. Ancak genel kabul gören yaklaşıma göre 'Long COVID' tanımı, akut hastalık durumunun geçmesinden itibaren uzamış hastalık sürecinin tamamını ifade etmektedir. 'Long COVID', semptomların 4 haftayı aştığı ancak 12 haftadan kısa olduğu 'Subakut-COVID' ve semptomların 12 haftayı aştığı 'Post-COVID' olmak üzere iki aşamayı kapsamaktadır (3,7).

‘Post-COVID’ mekanizmalar nelerdir?

Sistemik inflamatuvar yanıtın baskın olduğu COVID-19 gibi viral enfeksiyonlardan sonra uzun süreli kompensatuvar anti-inflamatuvar yanıt ortaya çıkar (8). Bu yanıtın amacı, pro-inflamatuvar durumu azaltmak, uyumsuz çoklu organ disfonksiyonunu önlemek ve immünolojik homeostazise veya normalliğe dönüşü sağlamaktır (9). Aynı anda etkileşen ve karışık birçok faktörün dahil olduğu COVID-19’da, hastalık seyrini pro- ve anti-inflamatuvar yanıtların dengesi belirler.

Aşırı inflamatuvar yanıt; viral maruziyet, komorbiditeler ve immün sistem yeterlilik durumunun bir fonksiyonudur. Bu durum, “sitokin fırtınası” olarak bilinen interlökin 1, 6, 8, 17 ve 1 β , monosit kemoatraktan protein-1 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı ile karakterizedir (10). Bu süreç, akut akciğer hasarı, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), koagülopati, hipotansiyon, hipoperfüzyon, organ yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanır (11). Öte yandan, inflamatuvar yanıt çok fazla bastırılırsa, ilk hiperinflamatuvar sitokin fırtınasını ve ARDS’ye ilerlemeyi atlatan hasta uzun süreli bir immünsupresyon aşamasına girebilir (12). İmmünsupresyonu destekler şekilde iyileşen COVID-19 hastalarında SARS-CoV-2’nin relapsı veya reaktivasyonu hakkında birçok olgu bildirilmiştir. Benzer şekilde COVID-19 hastaları, mevcut immün baskılanma ve düzensizliği vurgulayan ikincil bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarının gelişimi için risk altındadır (13).

Bağışıklık yeterliliğinin kaybına ek olarak, COVID-19 sonrası hastalar da pulmoner fibrozis gelişimine karşı savunmasızdır. TGF- β , COVID-19 sırasında ve sonrasında yükselen profibrojenik, antiinflamatuvar ve immünsupresif etkileri olan çok işlevli bir sitokindir ve muhtemelen fonksiyonu pro-inflamatuvar yanıtı ortadan kaldırmaktadır. COVID-19 hastalarının akciğerlerindeki histolojik değişiklikler, TGF- β tutulumunu düşündüren fibroblastik proliferasyonlar ve interstisyel fibrozis gösterir (14). Bununla birlikte, COVID-19 ve COVID-19 sonrası ARDS’ye bağlı fibrozisin ne düzeyde bir sorunu temsil ettiği tam olarak tanımlanamamıştır. Fibrozis gelişiminin; nefes darlığı, yorgunluk, devam eden akciğer hasarı ve gaz değişimi bozukluğunun derecesi ile orantısız olduğu gözlenmiştir (15).

‘Long COVID’ için risk faktörleri nelerdir?

COVID-19’dan iyileşen hastaların takipleri ile birlikte, ‘Long COVID’ gelişimi ile güçlü ilişkili birkaç faktör tanımlanmıştır. ‘Long COVID’ riski kadınlarda erkeklere kıyasla iki kat daha fazladır (5). Artan yaş da bir risk faktörüdür ve ‘Long COVID’li hastaların, olmayanlardan yaklaşık dört yaş daha büyük olduğu saptanmıştır (5). Hastalığın akut aşamasında beşten fazla semptomun varlığı, ‘Long COVID’ gelişme riskini artırmaktadır. ‘Long COVID’ ile en sık ilişkili semptomlar; yorgunluk, baş ağrısı, nefes darlığı, ses kısıklığı ve miyalji olarak bulunmuştur.

Komorbiditelerin varlığı ise ‘Post-COVID’ semptom gelişme riskini artırmaktadır. Semptomları devam eden hastaların üçte birinden fazlasının önceden var olan komorbiditeleri vardır.

‘Post-COVID’ hastalardaki en yaygın komorbiditeler arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, akciğer hastalığı ve obezite bulunmaktadır (16). Komorbiditesi olan hastalar arasında ilk başvuruda hafif semptomları olanların bile ‘Long COVID’ gelişme riski mevcuttur (17).

‘Long COVID’ takibi ne şekilde yapılmalıdır?

Akut COVID-19 sonrası bulgular hastadan hastaya değişiklik göstermektedir ve olası semptomların karakterizasyonu konusunda net sonuçlar bulunmamaktadır. COVID-19’dan iyileşen hastalar, tıbbi müdahale gerektirmeyen hafif hastalığı olanlardan, uzun süreli yoğun bakım desteği gerektiren ciddi hastalığı olanlara kadar değişkenlik göstermektedirler. Birçok kurum, akut hastalıktan iyileşen hastaların uzun vadeli ihtiyaçlarını karşılamak için özel, disiplinler arası ‘Post-COVID’ poliklinikleri kurmuştur (7).

‘Post-COVID’ dönemdeki hastaların takibi, değerlendirmenin optimal zamanlaması ve şekli net değildir. Hasta özelinde değerlendirme yapmak; akut hastalığın şiddeti, mevcut semptomatoloji, hastanın yaşı, ciddi hastalık için risk faktörleri gibi çeşitli faktörler ile birlikte değerlendirilmelidir. Erken dönem takip, akut COVID-19 ile ilgili komplikasyonları tespit etmeye ve yönetmeye odaklanırken, daha sonraki takip ise kalıcı semptomların değerlendirilmesi ve yönetimine odaklanmaktadır.

‘Post-COVID’ dönemde hastaların dört tarama kategorisinde incelenmesi önerilmektedir (18).

- 1. Laboratuvar araştırması:** Başlangıç ile karşılaştırıldığında anormal laboratuvar bulguları olması
- 2. Radyolojik değerlendirme:** Radyografi veya bilgisayarlı tomografide patolojik bulgu olması
- 3. Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi:** Hastalık öncesine göre fonksiyonel durumda bozulma olması
- 4. Subjektif semptom ve yaşam kalitesi parametreleri:** Tedavi sonrası semptomların uzaması veya kötüleşmesi

Tıbbi müdahale veya hastaneye yatış gerektirmeyen hafif hastalığı olan sağlıklı genç hastalarda; hasta talep etmedikçe, kalıcı veya ilerleyici semptomlar olmadıkça ya da yeni semptomlar ortaya çıkmadıkça rutin olarak takip ziyaretleri önerilmemektedir. İleri yaşta veya eşlik eden komorbiditeleri olan (örn. hipertansiyon, diyabet), hafif-orta derecede akut hastalığı olan ancak hastaneye yatmayı gerektirmeyen hastalarda, tipik olarak, hastalığın başlangıcından yaklaşık 3-4 hafta sonra ziyaret önerilmektedir. Hastanede yatmayı gerektiren daha şiddetli akut COVID-19 hastalığı olanlar (akut dönem tedavisi sonrası bakım ihtiyacı olsun veya olmasın) taburcu ol-

duktan sonra ideal olarak bir hafta içinde ancak en geç 2-3 hafta içinde takip edilmelidir. Kalıcı semptomları olan, özellikle çoklu sistem şikayetleri veya 12 haftadan uzun süren semptomları olan tüm hastaların, mümkünse uzmanlaşmış bir 'Post-COVID' polikliniğinde veya hastanın spesifik semptomlarıyla ilgili bir alt uzmanlık kliniğinde değerlendirmesi gerekmektedir (19).

Hafif-orta derecede semptomları olan ve semptomlarında iyileşme gösteren hastalar daha az yüz yüze veya telefonla konsültasyon ile takip edilebilir. Şiddetli semptomları ve ilerleyici kötüleşmesi olanlar sık sık yüz yüze incelemeye ihtiyaç duymaktadırlar. Semptomlarda ani kötüleşme veya akut başlangıçlı yeni semptomlar gelişenlerin acil servise başvurmaları tavsiye edilmelidir. Kalıcı semptomları olan hastaları izlemek için onaylı cihazlar ile evde nabız ve oksijen saturasyonu takibi yapılmasını önerenler olmakla birlikte destekleyici kanıtlar şu an için eksiktir. Takip sıklığı hastanın klinik özelliklerine göre kişiselleştirilerek belirlenmelidir (20).

İlk takip değerlendirmesi sırasında, hastalık zaman çizelgesi, semptomların süresi ve şiddeti, komplikasyonların türleri ve şiddeti (örneğin, venöz tromboembolizm, böbrek hasarının varlığı ve derecesi, ek oksijen gereksinimleri, kardiyak komplikasyonlar, deliryum), COVID-19 test sonuçları ve tedavi stratejileri dahil olmak üzere hastanın COVID-19 hastalığının kapsamlı bir geçmişi öğrenilmeli ve kaydedilmelidir.

Bu dönemde öncelikli amaçlar devam eden semptomların nedenlerini belirlemek ve pulmoner emboli, miyokardit gibi ciddi sorunları dışlamaya yardımcı olmaktır. Bu amaçla inflamatuvar ve protrombotik durumları değerlendirmek için tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyonu, troponin, C reaktif protein, kreatinin kinaz, D-dimer, beyin natriüretik peptitler ve ferritin gibi laboratuvar tetkikler incelenmelidir (7).

İleri dönem takiplerde ise hastalık ile ilişkili kalıcı hasarlar, fonksiyon bozuklukları ve yaşam kalitesi etkilenimleri üzerinde durulmalıdır. Hastalar, COVID-19 sonrası kalıcı respiratuvar ve kardiyak hasarlar açısından oksijen düzeyleri ölçümü, görüntüleme yöntemleri, elektrokardiyografi değerlendirilmelidir. Gereken olgularda ise arteriyel kan gazı incelemesi, solunum fonksiyon testi, holter takibi ve ekokardiyografi gibi ileri incelemeler yapılmalıdır.

Uzamış semptomları olan hastalar fonksiyon durumu ve yaşam kalitesi açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidirler. 6 dakika yürüme testi, artan hız mekik testi gibi objektif parametreler ile fonksiyonel durum belirlenmeli ve takip edilmelidir. Yaşam kalitesi parametreleri açısından ise geçerliliği kanıtlanmış objektif ölçekler ile takip önerilmektedir.

Hastalar, nörolojik ve psikiyatrik sekeller açısından ayrıntılı olarak sorgulamalı ve fizik bakıları yapılmalıdır. Uzamış nörolojik bulgular, elektroensefalografi ve elektromiyografi açısından uzmanlaşmış birimlerde takip edilmelidir. 'Post-COVID' psikiyatrik bulguları olan hastalar ilgili dalda uzman hekimlerce değerlendirilmelidirler.

'Long COVID'in yaygın görülen bulguları nelerdir?

'Long COVID' olan kişilerde en yaygın gözlenen semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, eklem ve kas ağrıları, halsizlik, uykusuzluk, iğnelenme hissi, ishal, saç dökülmesi, denge bozukluğu, hafıza ve konsantrasyon sorunlarıdır. Hastalar bir veya daha fazla semptomdan yakınıyor olabilirler. Sık olarak, 'Long COVID' ile izlenen hastalar iki ana semptom paterni göstermektedirler. Birinci gruptaki hastalar yorgunluk, baş ağrısı ve üst solunum yolu şikayetleri (nefes darlığı, boğaz ağrısı, öksürük ve koku kaybı) ile seyretmektedir. Diğer grupta ise inflamatuvar yanıt daha baskın rol almakta; ateş ve gastroenterolojik semptomlar gibi multisistem şikayetler ön planda seyretmektedir.

Halsizlik ve yorgunluk en sık gözlenen bulgular olarak göze çarpmaktadırlar ve COVID-19 enfeksiyonu sonrası haftalarca devam edebilmektedirler. Özellikle kadın hastalarda, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik hastalığı olanlarda uzamış yorgunluk şikayeti daha sık görülmektedir (21).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası uzamış nefes darlığı ve kronik öksürük ile sık olarak karşılaşılmaktadır. Kronik nefes darlığı ve öksürük pulmoner tutulumun iyileşme sürecinde olabilir ve zamanla yavaş yavaş düzelebilir. Bu hastalar içerisinde en önemli ve klinik olarak ağır seyreden grubu fibrotik akciğer hastalığı, bronşektazi ve pulmoner vasküler hastalık gibi pulmoner komplikasyonları olan hastalar oluşturmaktadır. Asemptomatik COVID-19'lu hastalarda bile bilgisayarlı tomografide ciddi parankim tutulumu görülebilir ve tutulum pulmoner fibrozise ilerleme gösterebilir. Bu durumlar nefes darlığının kalıcı hale gelmesine neden olmakta ve ek oksijen ihtiyacı doğurmaktadır (22).

COVID-19 hastalarında sık görülen kardiyak sorunlar arasında aktiviteye karşı kararsız kalp hızı ve kan basıncı tepkileri, miyokardit ve perikardit, mikro vasküler hasardan kaynaklanan bozulmuş miyokard akış rezervi, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, yaşamı tehdit eden aritmiler ve ani kalp ölümü yer alır. Koroner arter anevrizması, aort anevrizması, hızlanmış ateroskleroz, yaşamı tehdit eden pulmoner emboli dahil venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıklar da ortaya çıkabilmektedir (23).

Baş ağrısı, titreme, dikkat ve konsantrasyon sorunu; bilişsel küntleşme ("beyin sisi"), periferik sinirlerde işlev bozukluğu; anksiyete, depresyon ve posttravmatik stres bozukluğu gibi nöropsikiyatrik sağlık sorunları 'Long COVID'li hastalarda yaygın olarak izlenmektedir. Özellikle genç hastalarda, ensefalopati, ensefalit ve birincil psikiyatrik tanılardan kaynaklanan çoklu psikiyatrik belirtiler yaygın olarak kaydedilmiştir (24).

SARS-CoV-2 ilişkili herhangi bir nedene bağlı olarak ağır hastalık ve uzun süreli mekanik ventilasyon gerekliliği; kondüsyon kaybı, miyopatiler, nöropatiler ve deliryum ile sonuçlanabilir.

COVID-19 sonrası aşırı inflamatuvar yanıt ve otoreaktivite çeşitli semptomlara ve sistemik bulgulara neden olabilir. Bu durum inflamatuvar artralji, romatoid artrit ve SLE gibi diğer benzer durumlardan ayırt edilmelidir (25).

‘Long COVID’ dönemdeki hastaya yaklaşım nasıl olmalıdır?

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene yakın zamanda SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişilerde tanıya yardımcı olmaktadır. Daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyonu kanıtı olmayan, ‘Long COVID’ düşündürülen semptomları ve radyolojik bulguları olan hastalarda antikor pozitifliğinin gösterilmesi tanıyı doğrular. Bununla birlikte antikor düzeylerinin zamanla düştüğü bilinmektedir. Bu nedenle seroloji testinin negatif sonuçlanması geçmiş bir SARS-CoV-2 enfeksiyonunu dışlamaz. Böyle bir senaryoda ‘Long COVID’ teşhisi zor olabilir ve ayrıntılı bir öykü ve değerlendirme yardımcı olabilir.

‘Long COVID’li hastaların çoğunluğu ileri düzey klinik inceleme gerektirmemektedir. Semptomların ve bulguların ciddiyetine göre klinik değerlendirme ve araştırma derinleştirilebilir. Hastaların klinik değerlendirmesi, mevcut problemlerin (iyileşme veya kötüleşme yönünde) ve varsa yeni problemlerin ortaya konulması ile başlar.

‘Long COVID’, COVID-19 enfeksiyonu sonrası yorgunluk, respiratuvar, kardiyolojik ve nöro-psikiyatrik semptomlara bağlı olarak farklı kategorilerde değerlendirilmelidir (26). Nefes darlığı olan kişilerde değerlendirme esas olarak respiratuvar ve kardiyolojik etkilenme üzerine odaklanmalıdır. Şiddetli yorgunluk, klinik senaryoya bağlı olarak anemi, hiperglisemi, elektrolit dengesizliği ve hipotiroidizm gibi nedenlerin araştırılmasını gerektirmektedir. COVID-19 enfeksiyonundan iyileştikten sonra ortaya çıkan yeni ve ani semptomlar ise; pnömotoraks, pulmoner emboli, koroner arter hastalığı ve inme gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar açısından uygun şekilde tetkik edilmelidir.

‘Long COVID’de tedavi yaklaşımları nelerdir?

Long COVID’li hastaların tedavisi; klinik değerlendirme, semptomatik tedavi, altta yatan sorunların tedavisi, solunum rehabilitasyonu, mesleki terapi ve psikolojik desteği içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (7).

Öksürük, ağrı, miyalji gibi semptomlar parasetamol, öksürük kesiciler ve oral antibiyotiklerle (sekonder bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa) semptomatik olarak tedavi edilebilir. Semptomların ardında pulmoner emboli, serebrovasküler olay, koroner arter hastalığı gibi etyolojiler varsa standart protokole göre tedavi edilmelidirler. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra hastaların altta yatan diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerin kötüleşmesi gözlenebilir. Bu hastalarda tedavinin optimizasyonu gerekebilir. Nöromusküler sekeli olan hastalar nöro-rehabilitasyon açısından uzman kliniklerce değerlendirilmelidirler.

COVID-19 enfeksiyonu sonrasında inflamatuvar akciğer hastalığı olan bir hasta alt grubunda ve hastaneden taburcu olduktan 6 hafta sonra organize pnömonisi olan hastalarda sistemik steroid tedavisi fayda sağlayabilir (27). Bir çalışmada ise akut COVID-19 sırasında steroid kullanımı, 6 aylık takipte difüzyon bozukluğu ve radyografik anormallikler ile ilişkili saptanmamıştır (16). COVID-19’dan sonra pulmoner fibrozisi önlemek için antifibrotik tedavilerin klinik araştırmaları devam etmektedir (28).

Hastalar erken dönemde mobilizasyon ve solunum egzersizleri konusunda bilgilendirilmeli, hastalık seyrine ve ağırlığına uygun şekilde solunum egzersizlerine başlamalıdır. Semptomları ve radyolojik tutulumu ağır olan, oksijen düzeyleri düşük seyreden hastalar erken dönemden itibaren geç dönem sekeller açısından yakın izlenmelidirler. ‘Long-COVID’ gelişen hastalar pulmoner rehabilitasyon açısından programına alınmalıdırlar.

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu kişilerde semptomların kronik olarak devam etmesi önemli sosyal ve ekonomik etkiye sahiptir. Yakın gelecekte daha fazla insanın sağlık hizmeti desteğine ihtiyacı olabilir ve sağlık sistemine aşırı yük bindirebilir. COVID-19 ile iyileşen hastaların uzun süreli takibi, ‘Long COVID’ yönetimine daha fazla ışık tutacaktır.

‘Post-COVID’; enfeksiyon sırasında veya sonrasında gelişen semptomlar ve bulguların 12 haftadan uzun sürmesi veya yenilerinin eklenmesi ve bu durumun alternatif bir tanı ile açıklanamaması durumudur.

‘Long COVID’; ise 4 haftadan uzun süre devam eden semptomatik COVID-19’u ve COVID-19 sonrası dönemi kapsamaktadır.

‘Long COVID’li hastalarda en yaygın olarak yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, eklem ve kas ağrıları, halsizlik ve uyku bozuklukları görülmektedir. ‘Long COVID’li hastalar; altta yatan sorunların tedavisi, solunum rehabilitasyonu, mesleki terapi ve psikolojik desteği içeren multidisipliner bir yaklaşım ile tedavi edilmelidirler.

Kaynaklar

1. Goërtz Y, Van Herck M, Delbresine J, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res. 2020;6(4).
2. Prescott H, Angus D. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. JAMA. 2018;319(1):62.
3. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. 18 December 2020.

4. Garg P, Arora U, Kumar A, et al. The “post-COVID” syndrome: how deep is the damage? *J Med Virol.* 2020;673-674.
5. Nabavi N. Long covid: how to define it and how to manage it. *BMJ.* 2020;370.
6. Mandal S, Barnett J, Brill S, et al. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* Published Online First: 10 November 2020.
7. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370.
8. Hotchkiss R, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:862–874.
9. Sugimoto M, Sousa L, Pinho V, et al. Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front Immunol.* 2016;7:160.
10. Delano M, Ward P. The immune system’s role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev.* 2016;274(1):330–353.
11. Kell D, Pretorius E. To what extent are the terminal stages of sepsis, septic shock, systemic inflammatory response syndrome, and multiple organ dysfunction syndrome actually driven by a prion/amyloid form of fibrin? *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(3):224–238.
12. Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(4):426-39.
13. Xu K, Cai H, Shen Y, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;21:49(1).
14. Tian S, Hu W, Niu L et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;1556–0864(20)30132–5.
15. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425–434.
16. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232.
17. Sudre C, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv,* 2020.
18. Living with covid-19. A dynamic review of the evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called long covid). NIHR. 2020.
19. Deb P, Murtaugh C, Bowles K, et al. Does Early Follow-Up Improve the Outcomes of Sepsis Survivors Discharged to Home Health Care? *Med Care.* 2019;57:633.
20. Raghu G, Wilson K. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir Med.* 2020;8:839-842.
21. Townsend L, Dyer A, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PloS One.* 2020;15(11).
22. Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. *BMJ.* 2020;370.
23. Becker R. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;33–42.
24. Varatharaj A, Thomas N, Ellul M, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry.* 2020;1;7(10).
25. Chandrashekara S, Jaladhar P, Paramshetti S et al. Post COVID inflammation syndrome: different manifestations caused by the virus. *J Assoc Phys India.* 2020;68(12):33e4.
26. Assaf G, Davis H, McCorkell L, et al. An analysis of the prolonged COVID-19 symptoms survey by Patient-Led Research Team. *Patient Led Research,* 2020.
27. Myall K, Mukherjee B, Castanheira A, et al. Persistent Post–COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann. Am. Thorac Soc.* 2020;18:799-807.
28. George P, Wells A, Jenkins R. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:807-815.

7. COVID-19'da hidroklorokin tedavisi

Prof. Dr. Abdullah Sayiner

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

abdullah.sayiner@ege.edu.tr

Prof. Dr. Hüsnü Pullukçu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir

husnup@yahoo.com



Hidroksiklorokin neden yakın zamana dek Sağlık Bakanlığı rehberinde yer almıştır?

Pandeminin erken döneminde Çin'den yayınlanan bir in vitro çalışmada ve Fransa'dan yayınlanan, 36 hastayı içeren bir klinik çalışmada hidroklorokin (HK) SARS-CoV-2 enfeksiyonunda etkin viral klirens sağlayabileceğine ilişkin bulgular bildirilmiştir (1,2). Aynı Fransız grup, daha sonra HK tedavisinin klinik sonuçlarına ilişkin bir gözlemsel çalışma yayınlamıştır (3). Kontrol grubu olmayan bu çalışmada, tüm PCR (+) hastalara, semptom varlığından bağımsız olarak HK + azitromisin kombinasyonu verilmiş, %91.7'si 10. Günde klinik olarak iyileşmiş ve viral klirens sağlanmıştır. Başvuruda, hastaların %77'sinde BT normal bulunmuş ya da hafif düzeyde tutulmuş saptanmış, %95'inin düşük risk skorlu olduğu bildirilmiştir. Pandeminin erken dönemindeki bu veriler HK'in etkinliği açısından umut verici bulunmuştur.

Neden hidroklorokin etkinliğine ilişkin kuşklar doğmuştur?

Türk Toraks Derneği Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu, izleyen dönemde hidroklorokin (ya da klorokin) ile yapılan 12 klinik çalışmayı klinik etkinlik açısından değerlendirmiş ve bir görüş yazısı hazırlamıştır (4). Bu çalışmalardan sekizinde HK etkin bulunmamış ya da HK kullananlarda daha kötü sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada, etkili olmadığı görülmüş; ancak HK kullanan hasta grubunun başvuruda daha ağır ve daha yüksek oranda eşlik eden kronik hastalıklarının olması nedeniyle kesin yargıya varılamamıştır. Bir başka çalışmada ise HK kullanan hastaların klinik sonuçları daha iyi bulunmuş ancak HK kullanan hastalar daha yüksek oranda sistemik steroid kullandıkları için yine kesin yargıya varılamamıştır. İki çalışmada HK kullananlarda mortalitenin daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Yayınlanan üç meta-analizde de, HK'nin etkin olduğuna ilişkin bir kanıt saptanmamıştır. Bu çalışmaların özet bulgularına TTD web sayfasındaki yazının ekindeki tablodan ulaşılabilir (4). Tedavinin erken ya da geç başlanması arasında klinik etkililik açısından bir fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde, HK hafif-orta COVID-19'u olan hastalarda da etkisiz bulunmuştur (5,6). National Institutes of Health (NIH)'in yürüttüğü bir randomize kontrollü çalışmada da, primer ya da sekonder hiçbir değerlendirme parametresinde bir klinik yarar gözlenmemiştir (7). Bu bulgulara dayanarak, TTD önceki görüş yazısında, "COVID-19 tedavisinde HK kullanılması önerisinin gözden geçirilmesinde yarar olduğu" belirtilmiştir.

İlk görüş yazısından sonraki dönemde, ülkemizde yapılan gözlemsel çalışmalarda hidroklorokin klinik etkinliğine ilişkin veriler yayınlanmıştır. Türk Toraks Derneği bünyesinde yapılan çok merkezli veritabanı çalışmasında, hidroklorokin, favipiravir ve azitromisin kullanımının mortaliteyi etkilemediği saptanmıştır (8). Buna karşılık, Ankara Şehir Hastanesi'nin çalışmasında, favipiravir kullanan hafif-orta COVID-19'lu hastalarda yoğun bakıma transfer sıklığının hidroklorokin verilenlere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (OR: 10.1; 1.9-40.9) (9).

Hidroksiklorokin azitromisin ile kombine edilmesi klinik yarar sağlamakta mıdır?

Hidroksiklorokin tek başına ya da azitromisin ile kombine olarak uygulanmasının etkililiğini karşılaştıran bir meta-analiz 29 çalışmayı içermiştir; bunların üçü randomize kontrollü çalışmalardır. HK monoterapisinin mortaliteye etkisi bulunmazken, HK + azitromisin kombinasyonu uygulanan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur (RR: 1.27; 1.04-1.54) (10). Bu bulgular ışığında, azitromisin artık Sağlık Bakanlığı rehberinde yer almamaktadır.

Hidroksiklorokin profilaktik olarak kullanılabilir mi?

HK'in enfekte bir bireyle temastan sonra (post-exposure) profilaksi amaçlı kullanımını inceleyen iki randomize, kontrollü çalışmada, HK 5 gün süreyle 600 mg ve 6 gün süreyle 400 mg dozda verilmiş, her iki çalışmada da iki haftalık izlem süresi sonunda enfeksiyon gelişme riski plasebo grubundan farksız bulunmuştur (11,12). Benzer şekilde HK haftada en az 20 saat COVID-19 ile ilişkili birimlerde çalışan asemptomatik, PCR (-) enfekte olmayan sağlık çalışanlarında 8 hafta süreyle 600 mg/gün dozda plasebo ile karşılaştırmalı olarak (pre-exposure) profilaktik amaçlı uygulanmış; yine iki grupta enfeksiyon gelişme riskleri benzer bulunmuştur (13). Bu bulgularla, HK'nin profilaktik kullanımı önerilmemektedir.

Sağlık Bakanlığı rehberinde hidroklorokin

Sağlık Bakanlığınca yayınlanan ve en son 7 Mayıs 2021 tarihinde güncellenen COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi rehberinde hidroklorokin tedavi algoritmasında ilk kez yer almamıştır. Aralık 2020’ de epub olarak yayınlanan Bakanlığa bağlı Ankara Şehir Hastanesi çalışmasında (9), hafif-orta COVID-19’lu hastalarda favipiravire göre 10 kat daha etkin bulunmasına karşın hidroklorokinin yer almaması, buna karşılık rehberde temel tedavi önerisinin favipiravir olmasını açıklamak çok güçtür. Bu durumda, Bakanlık yetkililerinin bu verilere yeterince güvenmediği akla gelmektedir.

Sonuç olarak HK’nın COVID-19 tedavisinde kullanımıyla ilgili birçok çalışma sonucunda HK’nın klinik yarar sağlamadığı gösterilmiştir ve COVID-19 tedavisinde ökullanımı önerilmemektedir.

HK’nın proflaktik amaçlı kullanımı da enfeksiyon gelişimini önlemediği gibi olası yan etkileri nedeniyle de önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. 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;58:1998.
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiologic effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a 6-day follow-up: an observational study. Trav Med Infect Dis 2020;34:101663.
3. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Med Infect Dis 2020;35:101738.
4. Türk Toraks Derneği’ nin COVID-19’ da hidroklorokin kullanımına ilişkin görüşü. Erişim adresi: <https://www.toraks.org.tr/site/community/news/5955>
5. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. New Eng J Med 2020;383(21):2041-52.

6. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020;369:m1849.
7. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19. JAMA 2020;324(21):2165-76.
8. Köktürk N, Babayiğit C, Kul S et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. Respir Med 2021 Jul;183:106433. doi: 10.1016/j.rmed.2021.
9. Güner R, Hasanoğlu İ, Kayaaslan B et al. Comparing ICU admission rates of mild/moderate COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, favipiravir, and hydroxychloroquine plus favipiravir. J Infect Public Health 2021;14(3): 365–70.
10. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020 Aug 26:S1198-743X(20)30505-X.
11. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. New Eng J Med 2020;383:517-25.
12. Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of COVID-19. N Engl J Med 2021;384(5):417-27.
13. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al; Prevention and Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine (PATCH) Investigators. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021;181(2):195-202.

8. COVID-19'da antiviral tedaviler

Prof. Dr. Serap Şimşek Yavuz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Derneği Genel Sekreteri

serapsimsekyavuz@gmail.com

Prof. Dr. Oğuz Kılınç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

oguzkilinc@deu.edu.tr



Salgının başlamasının üzerinden 17 ay geçmesine rağmen COVID-19'a karşı etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir anti-viral tedavi halen yoktur ve tedavinin esasını optimal bir destek tedavisi oluşturmaktadır. COVID-19 genellikle hafif-orta seyirli bir hastalık olmakla birlikte, olguların yaklaşık %10-15'inde ağır seyredebilmektedir. %0.6-1 arasında olduğu hesaplanan infeksiyon ölüm oranıyla, bu oranın <%0.1 olduğu gripten en az 5-10 kat daha ölümcül bir infeksiyon hastalığıdır (1). Bu nedenlerle etkili bir anti-viral tedavisinin bulunması tüm bilim dünyasının en büyük önceliğidir ve halen bu konuda çok sayıda klinik araştırma devam etmektedir.

Veriler, herhangi bir antiviralin tüm COVID-19 hastalarının tedavisinde önerilebilmesi için yeterli kanıt sağlayamamaktadır. Normalde yeni bir viral hastalığa *in vitro* laboratuvar testleri, hayvan deneyleri ve Faz I, II, III klinik çalışmalardan oluşan, uzun yıllar süren araştırmalarla tedavi bulunabilmektedir. Ancak COVID-19 gibi ağır seyirli, ölümcül hastalıklarda, "yeniden konumlandırma" (repurposing) denilen ve insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş, *in vitro* olarak etken mikroorganizmaya (örn. SARS-CoV'ye) etkili olduğu belirlenmiş ajanlar yukarıda belirtilmiş çalışma aşamalarını geçmeden kullanılabilir. Bu kısa derlemede, COVID-19'un antiviral tedavisinde yeniden konumlandırılarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ilaçların başında gelen favipiravir, molnupiravir, remdesivir ve lopinavir-ritonavir-

rin bu hastalığın tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği, 31 Mayıs 2021 tarihine kadar bu konuda yayımlanmış başta randomize kontrollü çalışmalar (RCT) olmak üzere klinik çalışmalar gözden geçirilerek, ek olarak bu ajanların SARS-CoV-2'ye karşı olan etkinlikleri konusunda yapılmış *in vitro* veya *in vivo* çalışmalar da analiz edilerek değerlendirilmiş, her bir değerlendirmenin sonucunda önerilerde bulunulmuştur.

COVID-19 tedavisinde favipiravirin yeri nedir?

Bir guanozin pürin nükleotid analogu olan favipiravir hücre içinde fosforibozilasyona uğrayarak favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfat (Favipiravir- RTP) olarak adlandırılan aktif formuna dönüşür. Favipiravir-RTP RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'ın potent bir inhibitörüdür.

Sadece oral formu olan favipiravir, ağızdan alındıktan sonra karaciğerde aldehid oksidazla (AO) metabolize edilir, oluşan inaktif metaboliti T-705M1 böbreklerden atılır.

Hayvanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir, gebelerde ve emziren annelerde kullanılmaz. Kararlı kan düzeyine ulaştığında (1-2 gün sürer) daha güçlü antiviral etki gösterdiği için erken başlanan tedavinin daha uygun olabileceği düşünülmektedir. RdRp'nin katalitik bölgesi farklı RNA virusları arasında korunmuş olduğu için *in vitro* çalışmalarda influenza, arenaviruslar, bunyaviruslar ve flaviviruslar gibi birçok RNA virusuna karşı geniş antiviral etkinliği gösterilmiştir. Japonya'da epidemik yeni influenza suşlarının tedavisinde onaylıdır. Ebola tedavisinde etkili olabileceğiyle ilgili yayınlar bulunmaktadır (2).

In vitro çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı, influenza virüsü için belirlenmiş konsantrasyonlardan daha yüksek konsantrasyonlarda etkili olabilmektedir (3,4). Hayvan deneylerinde de ancak yüksek dozlarda kullanıldığında viral klirens sağlayabilmekte ve akciğerlerde iyileşmeye yol açmaktadır (5).

Favipiravirin COVID-19 tedavisindeki etkisini araştıran, toplam 450 hasta içeren 3 randomize kontrollü çalışmada ve 80 hastalık 1 gözlemsel çalışmada bu ajanın karşılaştırılan diğer ajanlarla veya standard tedaviyle karşılaştırıldığında viral klirens ve/veya bazı klinik sonuçlara olumlu etkilerinin olabileceği bildirilirken; 29 hasta içeren bir RCT'da olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (6-10). Favipiravir konusunda yapılmış klinik çalışmalar genellikle az olgu sayılı, plasebo kontrollü olmaması nedeniyle sorunludur ve ek çalışmalar gereklidir. Şu anda COVID-19 tedavisinde favipiraviri araştıran, clinicaltrials.com'da kayıtlı 34 RCT vardır. Bunların sadece üçü tamamlanmış ancak henüz yayınlanmamıştır. Diğerlerinde vaka alımı devam etmektedir. Ülkemizde de içinde favipiravirin hidroklorokinle kombine olarak veya tek başına yer aldığı bir RCT çalışmasına şu ana kadar 745 hasta randomize edilmiş, önümüzdeki aylarda sonuçlarının açıklanması beklenmektedir.

İngiltere’de COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülen altı ilaçla ilgili “PRINCIPLE” isimli bir çalışma başlatılmıştır. Aday ilaçlardan biri favipiraviridir. Ancak İngiltere bu çalışma sonuçlanıncaya kadar çalışmaya dahil edilen ilaçların kullanımına izin vermemiştir (11). Bu bilgiler ışığında favipiravirin COVID-19’da etkinliğini destekleyen kanıt düzeyi yüksek çalışmaların henüz yayınlanmadığı söylenebilir. Dolayısıyla Sağlık Bakanlığı rehberinde bu ilacın yer alması ve yaygın kullanımı, sorgulanmasına neden olmaktadır. Devam etmekte olan randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları yakından izlenmeli, güncel verilerle kullanım önerileri tekrar değerlendirilmelidir. Ayrıca Sağlık Bakanlığı’nın favipiravir ile ilgili elinde olan bilgilerin hızla yayına dönüştürülmesi ilaç etkinliği ile ilgili çelişkilerin ortadan kalkmasına katkı sağlayacaktır.

Favipiravirin COVID-19 tedavisinde veya diğer endikasyonlarla kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkileri tanımlanmamış, en sık tanımlanmış istenmeyen etkileri ise hiperürisemi, karaciğer enzimlerinde yükseklik ve ishal olmuştur (12).

COVID-19 tedavisinde favipiravirin etkinliğini araştıran bazı klinik çalışmalarda da 1.gün 3600 mg (iki dozda) yükleme dozunu takiben, en fazla 14 gün sürdürülen 1600 mg/gün (2 dozda) idame şeklinde yüksek doz kullanılmış ve bu dozun SARS-CoV-2 için hedeflenmesi gereken serum seviyelerini sağlayabileceği ileri sürülmüştür (13). Ancak kesin bir sonuca varabilmek için bu konuda ek çalışmalar gereklidir. Kritik COVID-19 hastalarındaki favipiravir serum seviyelerinin sağlıklı gönüllülerde belirlenenden çok daha düşük olduğu gösterildiğinden (14), bu grup hastalarda da uygun dozun belirlenmesi için ek çalışmalar gereklidir. Favipiravir influenza ve grip hastalarının tek ajanla tedavi edilmesine olanak tanıyabilir.

COVID-19 tedavisinde remdesivirin (GS-5734) yeri nedir?

Bir adenozin nükleozid analogu olan remdesivir 2014’te Ebola virusu için geliştirilmiş bir ön ilaçtır, hücre içinde aktif formuna (GS-441524) metabolize olur, RdRp tarafından substrat olarak algılanarak zinciri sonlandırır. Geniş spektrumlu bir anti-viral olup Ebola ve Marburg gibi filoviruslara, Nipah, Hendra ve RSV gibi paramiksoviruslara ve koronavirüslerin hepsine in vitro etkilidir. SARS-CoV, MERSCoV ve SARS-CoV-2’ye oldukça düşük konsantrasyonda etkili bulunmuş (15), in vivo makak modelinde SARS-CoV-2 ‘ye etkili olduğu gösterilmiştir (16).

COVID-19 hastalarında yapılmış toplam 4 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları birbiriyle çelişkili çıkmıştır (17-20). Bir çalışmada klinik iyileşme süresini belirgin olarak azalttığı görüldüğü için ABD’de COVID-19 için ruhsatlandırılmıştır (21). Eldeki veriler remdesivirin tüm COVID-19 hastalarında rutin kullanımını önermek için yetersiz olmakla birlikte, orta/ağır seyirli COVID-19 pnömonilerinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Yeni klinik çalışma

sonuçlarına göre kullanım endikasyonları tekrar değerlendirilmelidir. Sadece intravenöz formu bulunan remdesivir ülkemizde ruhsatlı değildir. Sağlık Bakanlığı’nda sınırlı sayıda bulunan bu ajan ağır COVID-19 hastalarında, endikasyon dışı ilaç başvurusu yapılarak onay verilmesi halinde kullanılabilir. Remdesivirin COVID-19 hastalarında kullanımı sırasında ciddi istenmeyen etkisi bildirilmemiş, en sık bildirilen istenmeyen etkisi ise karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmuştur.

COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavirin yeri nedir?

Lopinavir, booster olarak yer alan ritonavirle birlikte HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Daha önce yapılmış in vitro çalışmalarda, lopinavir/ritonavirin kabul edilebilir konsantrasyonlarda SARS-CoV-2’ye etkili olduğu gösterilmiştir (22).

COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavirin etkinliğini araştıran, 86 hasta içeren bir RCT’da bu ajanın etkisiz olduğu (23); 199 hasta içeren bir RCT’da bazı olumlu etkilerinin olabileceği (24); birinde ise ribavirin ve interferonla kombine kullanılması halinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (25). Bu klinik çalışmaların genellikle az olgu sayılı ve plasebo kontrollü olmadığı görülmüş, ek çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür. Lopinavir/ritonavirin SARS-CoV-2 üzerine etkisini araştıran in vitro çalışma sayısı azdır, sonuçlar yetersizdir ve ek çalışmalar gereklidir. Lopinavir/ritonavirin COVID-19 tedavisinde, özellikle kombinasyon rejiminin bir parçası olarak klinik çalışmalar içinde yer alacak şekilde kullanılması düşünülebilir.

COVID-19’da umut vadeden yeni bir antiviral: molnupiravir

Molnupiravir, cytidine olarak isimlendirilen doğal bir nükleozid molekülünün analogudur. Cytidine, RNA virüslerinin RNA zincirlerini oluştururken kullandığı bir moleküldür. Ortamda yüksek konsantrasyonda molnupiravir bulunması virüsün cytidine yerine molnupiravire yönelmesine ve RNA zincir oluşumunda hataya yol açar. Hatalı RNA içeren virüs hücreleri enfekte edemez (26). Hayvan çalışmaları, molnupiravirin hem SARS-COV-2 enfeksiyonunu engellediğini hem de enfeksiyondan kısa süre sonra verilmesinin hayvanlarda virüs popülasyonunun azalmasını sağladığını göstermiştir (26).

Kombinasyonlarda kullanımı: Hamster çalışmalarında SARS-COV-2 ile enfekte hayvanlarda molnupiravirin favipiravirle kombinasyonunun tek başına kullanımına göre daha başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür (26).

Yan etki profili: Molnupiravirin karaciğer hücre hatlarında ve hayvanlarda yapılan çalışmalarında hücre ölümüne ya da mutasyonuna neden olmadığı, ciddi yan etkiler oluşturmadığı

görülmüştür (26).

Klinik çalışmalar: Molnupiravirle yapılmış faz 1 ve faz 2 çalışmalar sonuçlanmıştır. Faz 3 çalışmalar değişik ülkelerde devam etmektedir. Faz 1 çalışması 65 sağlıklı gönüllüde yapılmış, emilim ve vücutta dağılımında sorunu yaşanmamış; baş ağrısı ve ishal yan etkileri katılımcıların çok küçük bir grubunda görülmüştür. Plasebodan daha iyi tolere edilmiştir (26).

Faz 2 çalışması 200, 400, 600 ve 800 mg dozları 5.5 gün verilerek yapılmıştır. 3. günde virüs pozitifliği saptanan hasta oranı molnupiravirde %20 iken plasebo grubunda %28; 5. günde ilaç grubunda %0 iken plasebo grubunda %24 saptanmıştır. Ayrıca molnupiravirin tüm dozlarında 5. günde virüs negatifleşmesi sağlanmıştır. Bu sonuçlar molnupiravirin ayaktan hastalarda virüs yükünü hızla azaltacağına işaret etmektedir (26).

Faz 3 çalışmaları birçok ülkede devam etmektedir. Birkaç ay içinde sonuçlarının açıklanması beklenmektedir (26).

COVID-19 salgının başlamasından itibaren geçen 17 aylık süreçte etkinliği kesin olarak gösterilmiş bir antiviral halen yoktur. Bu amaçla yapılan klinik çalışmalarda en çok incelenen ve tedavide yeniden konumlandırılarak (repurposing) kullanılan ajanlar, etkili tedavi bulunması konusunda zaman kaybına neden olmuş olabilir. SARS-CoV-2'ye özgü yeni antivirallere acilen gereksinim vardır. Mevcut kaynakların yeni ajanların araştırılmasına, geliştirilmesine ve çalışılmasına ayrılması en akılcı yaklaşımdır.

Kaynaklar

1. Mallapaty S. How deadly is the Coronavirus? Scientists are close to an answer. Nature 2020;582:467-8.
2. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2017;93(7):449-623.
3. Haydena FG, Shindob N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. Curr Opin Infect Dis 2019;32:176-86.
4. Eloy P, Solas C, Touret F, et al. Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2020;108(2):188.
5. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, et al. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity.

PNAS 2020;117(43):26955-65.

6. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [online]. medRxiv preprint; doi:https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432.
7. Ivashchenko AA, Dimitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: Interim results of a phase II/III multicenter randomized clinical trial. Clinical Infectious Diseases 2020 Aug 9;ciaa1176. doi: 10.1093/cid/ciaa1176.
8. Glenmark Pharmaceuticals Ltd. 2020; Glenmark Announces Top-Line Results From Phase 3 Clinical Trial of Favipiravir in Patients with Mild to Moderate COVID-19. Erişim adresi: https://www.glenmarkpharma.com/sites/default/files/Glenmark-Announces-Top-Line-Results-From-Phase-3%20-Clinical.pdf.
9. Lou Y, Liu L, Qui Y. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: an exploratory randomized, controlled trial; medRxiv preprint; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20085761.
10. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. Engineering (Beijing) 2020;6(10):1192-8.
11. National Institute for Health Research (NIHR). Case study: Testing treatments for COVID-19 at home. 18 Sep 2020. Erişim adresi: https://www.nihr.ac.uk/documents/case-studies/testing-treatments-for-covid-19-through-gp-surgeries-principle/25224.
12. Favipiravir Observational Study Group. Preliminary report of the favipiravir observational study in Japan, 2020. Erişim tarihi: 15 Mayıs 2020. Erişim adresi: https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf.
13. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. Int J Infect Dis 2020;102:501-8.
14. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, et al. Pharmacokinetics of favipiravir in critically ill patients with COVID-19. Clin Transl Sci 2020;13:880-5.
15. Amirian ES, Lev JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. One Health 2020;9:100128.
16. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. bioRxiv preprint 2020; https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166.

17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26.
18. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(11):1048-57.
19. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569–78.
20. WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv preprint 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
21. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research* 2020;178:104786..
22. Li Y, Xie W, Lin W, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: An exploratory randomized controlled trial. *Med (N Y)* 2020;1(1):105-113.e4. doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001.
23. 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;382(19):1787-99.
24. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395:1695–704.
25. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 27;ciaa478. doi: 10.1093/cid/ciaa478.
26. Sean R. Hosein. The promise of molnupiravir. CATIE Canada's source for HIV and Hepatitis C information Treatment update 240 March 2021. Erişim tarihi 07.06.2021. Erişim adresi:<https://www.catie.ca/en/treatmentupdate/treatmentupdate-240/covid-19/promise-molnupiravir>.

9. COVID-19'da antibakteriyel tedavi

Prof. Dr. Füsün Öner Eyüboğlu

TTD Solunum Sistemi Enfeksiyonları Çalışma Grubu Başkanı, Ankara
fusuneyuboglu@gmail.com

Prof. Dr. Abdullah Sayiner

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
abdullah.sayiner@ege.edu.tr



COVID-19 olgularında eşzamanlı ya da sekonder bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı nedir?

COVID-19 hastalarındaki bakteriyel enfeksiyonlar konusunda veri sağlayan çalışmaları kapsayan bir meta-analizde (1), hastaneye yatan hastalarda bakteriyel ko-enfeksiyon saptanma oranının %7 olduğu bildirilmiş, ancak makalelerin önemli bölümünde ko-enfeksiyon ile hastanede sonradan gelişen (HGP) bakteriyel enfeksiyon ayırımının yapılmadığı belirtilmiştir. Dolayısıyla, eşzamanlı bakteriyel enfeksiyon oranı muhtemelen daha düşüktür. Bu düşünceyi destekler şekilde, bir başka derlemede, COVID-19'lu hastalarda bakteriyel ko-enfeksiyonların yatıştan ortalama 10 gün sonra saptandığı bildirilmiştir (2). Meta-analizde ayrıca, serviste yatanlarda ko-enfeksiyon sıklığının yoğun bakımda yatanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (%4-%14). Çalışmalar ayrıntılı değerlendirildiğinde, erişkinlerde başvuruda bakteriyel ko-enfeksiyon sıklığının %0-6 düzeyinde olduğu, daha yüksek oran bildiren çalışmaların ya hastanede gelişen enfeksiyonları da dahil ettiği (3) ya da metodolojik sorunlar olduğu (4-6) görülmektedir. Öte yandan, COVID-19 hastalarına sıklıkla yatışta antibiyotik de başlandığı gözlenmektedir. İki çalışmada hastaların yatış sırasında sadece %3-8'inde bakteriyel ko-enfeksiyon saptanmasına karşın, %72-98'ine antibiyotik tedavisi verildiği bildirilmiştir (7,8).

COVID-19'da en sık hangi sekonder enfeksiyonlar görülür?

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna viral (influenza, rhinovirus, parainfluenza, metapneumovirus, HIV); bakteriyel (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*,

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*) ya da fungal (*Candida species*, *Aspergillus flavus*, *Mucormycosis*) etkenler eşlik edebilmektedir (1,9). Sekonder enfeksiyonlar daha sık olarak COVID-19 nedeniyle uzamış hastane/yoğun bakım yatış durumunda ve altta yatan bağışıklığı baskılayan hastalık ya da tedaviler sonucunda gözlenmektedir.

ABD'de Mart-Nisan 2020 aylarında COVID-19 tanısı alan 1690 hastada eşlik eden enfeksiyonlar araştırılmıştır. PCR analizleri ile 38 farklı enfeksiyon etkeni varlığı değerlendirilmiş ve enfeksiyon görülme oranı %86 olarak saptanmıştır. En sık görülen etkenler; *S. aureus*, *Epstein-Barr Virus (HHV4)*, *Human Herpes Virus 6 (HHV6)*, *M. Catarrhalis* ve *K. pneumoniae* olarak belirlenmiştir. Ayrıca, 60 yaş üzeri COVID-19 hastalarda birden fazla bakteri çeşidi ile ko-enfeksiyon gelişebildiği gözlenmiştir (10). Ancak, tanı için PCR kullanılması nedeniyle, bu etkenlerin gerçek patojen olup olmadığı bilinmemektedir.

COVID-19 hastalarının tedavisinde antibiyotik kullanılmalı mıdır?

Bakteriyel ko-enfeksiyonların prognozu olumsuz etkileyebilecekleri, COVID-19'da mortalite ve morbiditeyi potansiyel olarak arttırabilecekleri bildirilmektedir (11). Buna karşılık, belirtildiği gibi, COVID-19' da bakteriyel ko-enfeksiyonlar hastaların küçük bir bölümünde gelişmektedir. Bu nedenle antibiyotiklerin rutin olarak başlangıç tedavisine eklenmeleri doğru değildir. Şimdiye dek, COVID-19 hastalarının tedavisine antibiyotik eklenmesinin daha iyi klinik sonuçlar sağladığına ilişkin bir bilimsel veri yayınlanmamıştır. NIH ve Dünya Sağlık Örgütü, hafif-orta COVID-19 olgularında bakteriyel enfeksiyona dair klinik şüphe olmadıkça profilaktik antibiyotik kullanımını önermemektedir (12,13). Antibiyotiklerin gereksiz kullanımı sonucu *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar, akut böbrek yetmezliği, karaciğer toksisitesi, *Clostridium difficile* enfeksiyonu gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (14,15). Akılcı bir yaklaşımla, klinik olarak bakteriyel ko-enfeksiyondan kuşku edilen (örneğin, pürülan balgam çıkaran ve/veya başvuru akciğer grafisinde konsolidasyon bulguları olan ve/veya yüksek prokalsitonin düzeyi olan) olgularda tedaviye antibiyotik eklenebilir. Bir çalışmada, COVID-19'lu hastalarda, CRP düzeyinin 172 mg/L, prokalsitonin düzeyinin 0.55 ng/mL ve üstünde olmasının yüksek olasılıkla bakteriyel enfeksiyonu düşündürebileceği bildirilmiştir (AUC:0.86 ve 0.88) (16). Buna karşılık, bir başka çalışmada, prokalsitonin düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonu ayırt edici özelliğinin olmadığı saptanmıştır (17). Bu nedenle, hastanelerin kendi CRP, prokalsitonin verilerini gözden geçirmeleri ve kendi bulgularına göre karar vermeleri daha doğru olacaktır. Antibiyotik başlandığında mutlaka solunum örnekleri ve kan kültürleri alınmalı, mümkünse idrarda pnömokok ve legionella antijenleri bakılmalı ve sonuçlar akılcı antibiyotik kullanım kuralları çerçevesinde değerlendirilerek tedavi kesilmeli, daraltılmalı ya da genişletilmelidir (18,19).

Özetlemek gerekirse, COVID-19'lu hastalarda antibiyotik tedavisi iki durumda verilebilir:

1. İlk başvuruda, bakteriyel ko-enfeksiyon düşündürülen bulgular olması. Bu durumun, hastaların %0-6'sında geçerli olduğu unutulmamalı ve bakteriyel enfeksiyon ile uyumlu klinik bir bulgu olmadıkça antibiyotik başlanmamalıdır. Bakteriyel ko-enfeksiyon düşünülmesi durumunda, toplumda gelişen pnömoni rehberlerindeki önerilere göre tedavi planlanmalıdır.
2. Hastanede yatış sırasında, özellikle yoğun bakım biriminde izlenen hastalarda, nozokomiyal enfeksiyon bulgularının ortaya çıkması. Bu tür durumlarda, hastanede gelişen pnömoni ya da pnömoni dışı hastane enfeksiyonlarının tanı ve tedavi ilkeleri izlenmelidir. Bu bağlamda, antibiyotik seçimi, dirençli enfeksiyon için risk faktörlerinin varlığına, hastane florasına ve varsa tanı öncesinde/sırasında kullanılan antibiyotiklere göre yapılır. Kapsamlı bakteriyolojik ve mikolojik incelemelerin sonuçlarına göre uygulanan tedavi rejimi yeniden gözden geçirilir.

COVID-19'da gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek için dikkat edilecek noktalar nelerdir?

- COVID-19 olgularda bakteriyel enfeksiyon semptom ve bulgularının varlığı araştırılmalı,
- Hastada olabildiğince tıbbi cihaz kullanımı sınırlandırılarak sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon gelişimi önlenmeli,
- Antibiyotik başlanan COVID-19 olgusunda mutlaka solunum örnekleri ve kan kültürleri alınmalı, mümkünse idrarda pnömokok ve legionella antijenleri bakılmalı ve sonuçlar akılcı antibiyotik kullanım kuralları çerçevesinde değerlendirilerek gerektiğinde tedavi kesilmeli, daraltılmalı ve antibiyotik kullanımı sınırlandırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Lansbury L, Lim B, Baskaran V. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81(2):266-75.
2. Chong WH, Saha BK, Ramani A, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. *Infection* 2021 Mar 11;1-15.

3. Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy. *Crit Care Resusc* 2020 Apr 23. Epub ahead of print. PMID: 32353223.
4. Xing Q, Li G, Xing Y, et al. Precautions are needed for COVID-19 patients with coinfection of common respiratory pathogens. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.29.20027698.
5. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-19 cases. *Virus Res* 2020 Aug;285:198005..
6. Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of coinfection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020;323(20):2085-6.
7. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71(9):2459-68.
8. Wang L, Amin AK, Khanna P et al. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London. *J Antimicrob Chemother* 2021;76(3):796-803.
9. Song G, Liang G, Liu W: Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia* 2020;185:599-606.
10. Massey BW, Jayathilake K, Herbert Y, Meltzer. Respiratory microbial co-infection with SARS-CoV-2. *Front Microbiol* 2020;11:2079.
11. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, et al. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microb* 2020;1:e11.
12. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Updated on 1 Sep, 2020, Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
13. Getahun H, Smith I, Trivedi K, et al. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization* 2020;98:442-442A.
14. Shin DH, Kang M, Song KH, et al. A call for antimicrobial stewardship in patients with COVID-19: A nationwide cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect* 2020 Oct 31:S1198-743X(20)30655-8.
15. d'Humieres C, Patrier J, Lortat-Jacob B et al. Two original observations concerning bacterial infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care units during the first wave of the epidemic in France. *PLoS One* 2021 Apr 29;16(4):e0250728d.
16. Pink I, Raupach D, Fuge G et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection* 2021 May 22;1-9. doi: 10.1007/s15010-021-01615-8
17. Nasir N, Rehman F, Syed FO. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study. *J Med Virol* 2021;93(7):4564-9.
18. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect* 2020 Oct 1:S1198-743X(20)30594-2.
19. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect* 2020;26:808-10.

10. COVID-19'da konvalesan (immün) plazma tedavisi

Prof. Dr. Nalan Adıgüzel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH
Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

nlnadiguzel@gmail.com

Doç. Dr. Begüm Ergan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir

begumergan@hotmail.com



Dünya genelinde, SARS-CoV-2 pandemisi ile karşı karşıya kalınması sonrası etkili tedavi ve korunma ajanlarını bulmak için kapsamlı çabalar sarf edilmiş ve edilmektedir. Tedavi modalitelerinden biri; iyileşen hastalardan alınan antikordan zengin plazmanın işleminden geçirildikten sonra hasta kişilere verilmesiyle pasif bir immünizasyon amaçlanan konvalesan plazma tedavisidir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı immün yanıtın, hümorale immünite üzerinden olduğu ve enfeksiyonu takiben haftalar içinde olgunlaştığı gösterilmiştir. Anti-SARS-CoV-2 antikoları semptom ortaya çıktıktan sonra ortalama 13. günde tespit edilirken, nötralizan antikoların zirve değere ulaşması 23. güne dek sürebilmektedir. Enfekte bireyler arasında hem serokonversiyonun zamanlaması hem de zirve antikör konsantrasyonuna ulaşma arasında geniş farklılıklar izlenmiştir (1). Antikörler, akut viral hastalığı hem serbest virüsleri bağlayıp nötralize ederek direkt viral etki ile hem de indirekt olarak komplemen kaskadı, fagositozu ve hücrel sitotoksiteyi indükleyerek kontrol altına almaya çalışırlar. Diğer taraftan antikörlerin viral girişi teşvik ederek ya da Fcγ reseptör uyarımı ile proinflatuar mekanizmalar yoluyla hastalığı hızlandırma olasılığı da vardır, bu durum “antibody-dependent enhancement (ADE)” olarak adlandırılır (2).

Pasif antikör transferinin tarihi, antimikrobiyal ajanlar keşfedilmeden önceki dönemde, bakteriyel toksinlere karşı korunmak için antikörlerin kullanıldığı 1890'lı yıllara dayanmaktadır (3). O yıllardan bugüne, iyileşen hastalardan elde edilen konvalesan plazma çeşitli enfeksiyon patojenlerine karşı bir tedavi modalitesi olarak kullanılmış olup özellikle viral enfeksiyonlarda değişen derecelerde klinik etkinlik elde edilmiştir (4,5). Geçmişte elde edilen deneyimlere dayanarak SARS-CoV-2 pandemisinde, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların tedavisinde konvalesan plazma kullanımını uzman düzeyinde önerilmiş, potansiyel klinik fayda sağlayacağı ifade edilmiştir (6-8).

Mart 2020 itibarıyla ülkemizde COVID-19 ile enfekte hastaların tespit edilmesi sonrası Nisan 2020'de Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı tarafından “COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanımı Rehberi” yayınlamış (9), Ekim 2020 tarihinde rehber tekrar güncellenmiş, hala bu versiyonu kullanımdadır (10).

Konvalesan plazma ne zaman, hangi hastalara verilmelidir?

Ülkemizde Nisan 2020'de yayınlanan ve Ekim 2020 tarihinde güncellenen ‘COVID-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanımı Rehberi’nde; COVID-19 tanısı olan hastalarda semptomların başlamasından sonra **en geç 7 gün içerisinde** kullanılması önerilmektedir (9,10).

Yine güncellenen rehberde göre; konvalesan plazmanın tanıdan hemen sonra ve entübasyon gerekmeden önce kullanıldığı durumlarda hayatta kalma yararı olmakta ve hastalığın ilerlemesi riskinde azalma sağlamaktadır. İleri düzey pnömoni bulguları olan, oksijen ihtiyacı artan ve 5 lt/dk'dan oksijen alırken saturasyonu %90 altında olan hastalarda etkinlik ve güvenlik için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hastalık seyrinde daha sonraki geç dönemlerde ve çoklu organ yetmezliği ile entübe edilmiş kişilerde konvalesan plazma kullanılması, muhtemelen zaten antikör ve hatta konak tepkilerine bağlı önemli organ hasarı gelişmiş olması nedeniyle zarar verebilmektedir (10). Güncellenen rehberde **sitokin fırtınasının (tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgular) ön plana çıktığı bulgulardan sonra bu tedavi yönteminin kullanılması önerilmemektedir** (10).

Literatür güncellemesine bakıldığında, 14 Mayıs 2021 tarihinde Lancet dergisinde ‘RECOVERY Collaborative Group’ tarafından COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile hastanede yatan ve yüksek titrede antikör (anti-spike IgG) içeren konvalesan plazma uygulanan, en yüksek hasta sayısına (11.558) sahip çok merkezli, randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır (11). Çalışmaya alınan hastalarda median semptom süresi 9 (6-12) gün olup konvalesan plazma verilen grup ile standart tedavi alan grup arasında klinik düzelleme, 28 günlük mortalite ve yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Randomizasyon sırasında mekanik ventilatör desteği almayan hastalar incelendiğinde, her iki grupta mekanik ventilatör destek ihtiyacı ve mortalite benzer bulunmuştur. Konvalesan plazma uygulaması öncesi bakılan antikör test sonuçlarına göre, seronegatif hasta grubunda konvalesan plazma biraz daha olumlu sonuç gösterebilir, yaşa göre analiz edildiğinde heterojenite kaybolmuştur. Sonuç olarak bu en yüksek hasta sayısına sahip randomize kontrollü çalışmada, hastaneye yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında,

konvalesan plazmanın mortalite ve diğer klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir (11). Diğer randomize kontrollü çalışmalar ile sonuçlar birleştirildiğinde, hastaneye yatarak tedavi göre COVID -19 hastalarında konvalesan plazma tedavisinin hayatta kalmaya faydası gösterilememiştir (12-21). Araştırmacılar, RECOVERY çalışmasına sadece hastaneye yatan hastalar dahil edilmiş olup SARS-CoV-2 enfeksiyonundan hemen sonra ve hastalık semptomları oluşmadan önceki dönemde konvalesan plazma uygulaması ile ilgili sonuç verilemeyeceğini ifade etmişlerdir. Bu dönemde konvalesan plazma uygulaması ile ilgili henüz yeterince randomize kontrollü çalışma yoktur. Ocak 2021 tarihinde New England Journal of Medicine (NEJM)'da yayınlanan R. Libster ve arkadaşlarının yaptığı tek merkezli randomize plasebo kontrollü çalışmada; 65 yaş üstü, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı hafif semptomların ilk 72 saatinde olan hastalara yüksek titrede konvalesan plazma verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmış. Konvalesan plazma uygulanan hastalarda ciddi respiratuvar hastalık gelişme oranında placeboya göre %48 azalma saptanmıştır. Araştırmacılar, sonuç olarak aşı yaygınlaşana kadar riskli hastalarda erken konvalesan plazma uygulaması iyileşme için köprü oluşturabilir yorumu yapmışlardır (22). Bugün için konvalesan plazmanın tedavideki yeri ve zamanlaması hala tartışmalı olup daha fazla randomize kontrollü çalışma sonuçlarının izlenmesi gerekmektedir.

Tablo 1'de günümüzdeki T.C. Sağlık Bakanlığı rehberi önerileri yer almaktadır (10). Öte yandan Lancet'te yayınlanan çok merkezli, randomize kontrollü çalışma sonrası plazma tedavisi lehine öneri yapmak için kanıt düzeyleri azalmakta ve kullanım yararı gösterilememektedir.

| Tablo 1. Ekim 2020 T.C. Sağlık Bakanlığı rehberine göre konvalesan plazma endikasyonları (10): |
|---|
| Hastanın semptomlarının başlamasından sonra geçen sürenin 7 günü aşmamış olması VE |
| a. 60 yaş üzerinde olması veya |
| b. 18-60 yaş arasında olup ciddi komorbiditelerin (kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM) bulunması veya |
| c. 18-60 yaş arasında olup bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullanması / bağışıklık sistemini baskılayan hastalığı bulunması; |
| d. Pnömoni bulgularının olmaması, |
| e. Yoğun bakım ihtiyacı olmaması. |

Konvalesan plazma temas sonrası profilaktik verilmeli mi?

Konvalesan plazmanın, profilaktik olarak kullanımı ile ilgili bir veri ve öneri henüz mevcut değildir.

Konvalesan plazma komplikasyon ve hastane yatışını engellemek için hafif semptomu olan hastaya verilmeli mi?

Çalışmalar plazma tedavisinin erken verilmesini, poliklinik takibinde klinik olarak (yaş, komorbidite) ya da laboratuvar bulguları takibi (CRP, LDH gibi) ile hastalık progresyonu olasılığı olan hastalarda erken uygulanmasını önermektedir (10, 22).

Konvalesan plazma hastaneye yatırılan orta şiddette hastalığı olanlara, yoğun bakıma gidişi engellemek için verilmeli mi?

RECOVERY çalışmasına göre bu hasta grubunda konvalesan plazma uygulaması mekanik ventilatör destek ihtiyacı açısından standart tedaviden üstün bulunmamıştır (11).

Konvalesan plazma transfüzyonunun komplikasyonu var mıdır?

Konvalesan plazma transfüzyonu sonrası "antibody-dependent enhancement (ADE)" olarak adlandırılan, çeşitli mekanizmalar ile virüsün hücre içine girişine ve replikasyonuna neden olan antikor ilişkili bir tablo gelişebilir, hastalık tablosunda şiddetlenme görülebilir (2). Teorik olarak ADE, SARS-CoV-2'ye özel nötralizan antikor bakılmadan transfüze edilen konvalesan plazmalarda, non-nötralizan antikorların varlığına ya da nötralizan antikor düzeyinin düşük olmasına ikincil viral antijenlerin bloke edilememesine bağlı olarak gelişir (2). Dahası, pasif antikor transfüzyonu, alıcının hümmoral immünitesinin baskılanmasına ve hastanın enfeksiyona yatkın hale gelmesine neden olabilir (2). Nadir de olsa kan ürünü transfüzyonuna bağlı enfeksiyonlar görülebilir. Yine non-enfeksiyöz komplikasyonlardan, transfüzyon ilintili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon ilintili dispne, transfüzyona bağlı volüm yüklenmesi ve ciddi alerjik reaksiyonlar görülebilir (23).

Tüm dünyayı hızla etkisi altına alan SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı etkili tedavi henüz bulunamamış olup geçmişte yaşanan viral pandemilerde olduğu gibi başlangıçta konvalesan plazma kurtarıcı tedavi olarak görülmüş, yaygın olarak kullanılmıştır. Fakat COVID-19 tedavisinde konvalesan plazma tedavi etkinliği tartışmalı olup, kullanımı ile ilgili hala konsensüs eksikliği mevcuttur.

Kaynaklar

1. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. Nat Rev Microbiol. 2004;2:695–703.

2. 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;24:44–6.
3. 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;211:80–90.
4. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Apr 1;130(4):1545-1548.
5. Roback JD, Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1561-1562.
6. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest*. 2020 Jun 1;130(6):2757-2765.
7. WHO Blood Regulators Network (BRN), “Interim Position Paper on blood regulatory response to the evolving out-break of the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2.” <http://www.transfusion.ru/2020/04-03-3.pdf>
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı COVID-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi, Nisan 2020, <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr>
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı COVID-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanım rehberi, Ekim 2020, <https://shgm.saglik.gov.tr/TR,62362/kan-ve-kan-urunleri-dairesi-baskanligi.html>
10. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MedRxiv* doi.2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>.
11. Hegerova L, Gooley T, Sweerus KA, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with Covid-19 case series. *Blood*. 2020 Aug 6;136(6):759-762.
12. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jul 14;117(28):16587-16595.
13. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Nov 24. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
14. Ko JH, Seok H, Cho SY, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single-centre experience. *Antivir Therapy*. 2018;23(7):617–22.
15. Tirado SM, Yoon KJ. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. *Viral Immunol*. 2003;16:69–86.
16. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020;94.
17. Uhr JW, Baumann JB. Antibody formation. I. The suppression of antibody formation by passively administered antibody. *J Exp Med*. 1961;113:935–57.
18. Sullivan HC, Roback JD. Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic. *Transfus Med Rev*. 2020 Jul 34(3):145–150.

11. COVID-19'da mezenşimal kök hücre tedavisi ve intravenöz immunoglobulin tedavileri

Doç. Dr. Deniz Gören Şahin

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, İstanbul
drdenizgoren@gmail.com

Prof. Dr. Mutlu Arat

Florence Nightingale Hastanesi

Hematoloji ve Hematopoetik Hücre Transplantasyonu Birimi, İstanbul
mutluarat@gmail.com



MEZENKİMAL KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Mezenkimal kök hücre (MKH) nedir?

Mezenkimal kök hücreler (MKH), immünmodülatör ve rejenerasyonu tetikleyici kapasiteye sahip multipotent stromal hücrelerdir. Bu hücrelerin antimikrobiyal etki gösterdiği ve allojeneik kök hücre transplantasyonunda 'immün ayrıcalıklı' bir fenotip sergilediği bilinmektedir (1). Mezenkimal kök hücreler, bölünerek kendini yenileyebilir ve osteoblastlar, kondroblastlar, adipositler, hepatositler dahil olmak üzere birçok doku türüne farklılaşabilirler. Kemik iliği, dental pulpa, yağ dokusu ve umbilikal kord gibi birçok farklı dokudan izole edilebilmektedirler. Başlıca fonksiyonel etkileri ise parakrin sinyalizasyon ile sağlanan sitokin ve kemokinlerin yardımı ile sağlanmaktadır (2).

Mezenkimal kök hücre tedavisi kullanım alanları nelerdir?

Mezenkimal kök hücrelerin klinik kullanımı immün aracılı hastalıklar ve özellikle kemik, kıkırdak, kas ve yağ dokusu gibi mezenkim hücrelerinden gelişen doku ve organların zarar görmesi sonucu oluşan hastalıklar ile sınırlıdır. Günümüzde bu tedaviler Amerikan Ulusal Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, bazı nadir genetik hastalıklar, kıkırdak kusurları ve yatak yaralarının tedavisi için lisanslanmıştır. Bunun yanı sıra MKH'nin en sık kullanım alanlarından birinin, güçlü immünsupresif ve immünmodülatör etkilerinden dolayı, allojeneik kök hücre nakli sonrası gelişen 'stroid refrakter graft versus host' hastalığının tedavisi olduğu söylenebilir (3). Diğer yandan birçok pre-klinik çalışmada mezenkimal kök hücrelerin, akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) ve akut akciğer hasarı (ALI)'de etkin olabileceği ve güvenle kullanılabileceği belirtilmekle birlikte, klinik düzeydeki etkinlik verileri henüz olgunlaşmamıştır (4-6).

COVID-19'da MKH kullanımının rasyoneli nedir?

Başta viral enfeksiyonlar olmak üzere tüm enfeksiyonlarda, başta doğal ve takiben kazanılmış immüntenin, mevcut inflamasyonu baskılayarak iyileşme sürecinde oynadığı temel rol net olarak bilinmektedir. Bazı durumlarda hastanın virüse karşı aşırı aktifleşmiş bağışıklık sisteminin çok sayıda sitokin ve kemokin salınımını tetiklemesi ile "sitokin fırtınası" olarak tanımlanan bir tablo oluşabilir. COVID-19 patogeneğinde de, immün sistemin aşırı reaksiyon göstermesi ile ortaya çıkan sitokin fırtınasına bağlı sistemik hasar önemli bir yer tutmaktadır. COVID-19 hastalarında, ARDS ve çoklu organ disfonksiyonu gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlara yaygın inflamasyon, sitokin fırtınası sendromu ve düzensiz immün yanıtın aracılık ettiği gösterilmiştir (7,8). Dolayısıyla bu abartılı immün yanıtın önlenmesi tedavi sürecindeki en önemli hedeflerden biri haline gelmiştir. Bu noktada, mezenkimal kök hücrelerin sahip oldukları anti-inflamatuvar ve güçlü immünmodülatör özellikleri ile SARS-CoV-2 tarafından indüklenen hücre aracılı inflamatuvar yanıtı baskılayabileceği; sitokin salınım sendromunu engelleyebileceği ve akut akciğer hasarını azaltabileceği görüşü öne sürülmüştür. Bunun yanı sıra mezenkimal hücrelerin, virüsün hücre içine giriş yolu olarak kullandığı angiotensin converting enzim-2 (ACE-2) reseptörünü taşımadıkları ve bu nedenle enfeksiyona karşı dirençli oldukları gösterilmiştir (9,10).

MKH hakkındaki mevcut klinik çalışmalar nelerdir?

Çalışmaları hızla devam etmekle birlikte, COVID-19 için henüz elimizde tedavi edici bir ajan mevcut değildir. Pandemi süreci içerisinde elde mevcut olan tüm olası tedavi ajanları hastalığa karşı denenmektedir. Mezenkimal kök hücre tedavisi de COVID-19 hastalarında kullanılmaya başlanmış ve klinik tabanlı deneyimin mevcut olduğu hasta sayısı giderek artmaya başlamıştır. İlk MKH deneyimi, ciddi pnömoni/ARDS ile seyreden 65 yaşındaki bir kadın hastanın olgu sunumu olarak yayınlanmıştır (11). Bu olguda toplam üç kez umbilikal kord kaynaklı MKH infüzyonu sonrası hastanın klinik ve laboratuvar olarak düzeldiği ve önemli bir yan etki görülmediği raporlanmıştır. Takiben Leng ve ark. (12) ağır COVID-19 tanılı yedi hastadaki deneyimlerini paylaşmıştır. Bu çalışmada tedavi edilen tüm hastalar tek bir doz MKH infüzyonu almış ve dikkat çekici bir şekilde tüm hastalar iki haftalık bir süre zarfında farkedilir bir yan etki olmaksızın klinik ve laboratuvar düzelmeye göstermişlerdir (12). Bir diğer çalışmada, 7 ila 10 günlük tedaviden sonra standart tedavilere yanıt vermeyen şiddetli COVID-19 hastalarında insan umbilikal kord kaynaklı mezenkimal kök hücresi (hUC-MSK) infüzyonunun etkinliği değerlendirilmiştir (13). Çalışmaya katılan 41 hastadan 12'sine hUC-MSK infüzyonu ve 29'una standart/destek tedaviler verilmiş. Bu iki grup arasında demografik özellikler, laboratuvar test sonuçları ve hastalık şiddeti açısından dengeli bir dağılım olan çalışmada hUC-MSK infüzyonu alan 12 hastanın

tamamının mekanik ventilasyona ihtiyaç duymadan iyileştiği ve taburcu edildiği raporlanmıştır. Diğer standart tedavi kolundaki 4 hastada mekanik ventilasyon gerektiren ağır pnömoni tablosu geliştiği, bu hastaların 3'ünün kaybedildiği bildirilmiştir. Bu çalışma non randomize ve hasta sayısı sınırlı bir örnek olup, iki grup arasındaki bu farklı sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Güncel yayınlanan, COVID-19 ilişkili ARDS tanısı alan hastalarda yapılan çift kör, faz1/2a, randomize kontrollü bir çalışmada 24 hasta 1:1 olacak şekilde (hUC-MSK koluna 12 hasta, kontrol koluna 12 hasta) randomize edilmiştir (14). Tedavi kolundaki hastalar infüzyonlarını $100 \pm 20 \times 10^6$ UC-MSK'lerden oluşan iki intravenöz infüzyon (0. ve 3. günlerde) şeklinde almıştır. Sonuçta, UC-MSK tedavi grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha az ciddi advers olay görüldüğü, COVID-19 sitokin fırtınasında yer alan bir dizi inflamatuvar sitokinlerde önemli bir azalma olduğu ve istatistiksel anlamlı sağkalım avantajının olduğu belirtilmiştir. Bir diğer çalışmada ise hUC-MSK tedavisi alıp hastaneden taburcu edilen hastalar 3 ay süreyle takip edilmiş ve bu tedavinin güvenilirlik ve yaşam kalitesi üzerine etkileri gözlemlenmiştir (15). Çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hUC-MSK tedavisi alan hastalarda solunum fonksiyon test parametrelerinin istatistiksel anlamlı düzeyde olumlu sonuçlarla birlikte olduğu izlenmiştir (hUC-MSK tedavisi alan ve almayan hastalarda sırasıyla: birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) için %71.8 ve %59.4; FEV1/Zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) için %79.9 ve %58.9). Sonuçta araştırmacılar bu tedavinin artmış pulmoner fonksiyonel kapasite ve artmış yaşam kalitesi ile birlikte olduğu sonucuna varmışlardır (15). Halen MKH tedavisinin etkinliğini, ağır COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda araştıran birçok çalışma devam etmekte ve kontrollü olmayan pilot çalışmalardan umut verici sonuçlar raporlanmaktadır. Ancak literatürdeki tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, COVID-19 tedavisinde mezenkimal kök hücrelerin rolünü değerlendirmek için bugüne kadar sınırlı veri bulunduğu vurgulanmalıdır. Şimdilik bu tedavinin potansiyel etkinliklerini doğrulamak için halen devam etmekte olan geniş çaplı hasta kohortunda yapılan çalışmaların sonuçları beklenmelidir. Ayrıca FDA tarafından bugüne kadar, COVID-19 tedavisi için hiçbir mezenkimal kök hücre ürünü klinik çalışmalara verilen izinler haricinde onaylanmamıştır.

MKH yan etkiler/güvenilirlik ile ilgili sorunlar nelerdir?

Mezenkimal kök hücre tedavisi genel olarak güvenli bir tedavi imajı çizse de, bazı noktaları vurgulamak gerekliliği vardır. Öncelikle, intravenöz uygulama sonrası MKH'lerin yaratabileceği emboli riski bu anlamda önemlidir. Mezenkimal kök hücrelerin büyük kısmı sistemik uygulama sonrası akciğer mikrovasküler sistemine yönelir ve burada hapsolür, bu hücrelerin yarı ömrü kısadır ve oldukça az bir kısmı diğer dokulara dağılmaktadır (16). Burada, inflamasyonu azaltmaları ve endotel bütünlüğünü geri getirmeleri beklenir (17) ancak bu mekanizma, infüze edilen hücrelerin pıhtılaşmasını destekleyen ciddi mikrovasküler hasar nedeniyle ARDS'li

COVID-19 hastalarında işlevsiz olabilir. Yakın tarihli bir klinik çalışmada, allojeneik adipoz dokusundan türetilen MKH'lerin intravenöz infüzyonunun, insan endotoksemisi sırasında karışık pro ve anti-inflamatuvar yanıt ile prokoagülan etkileri uyardığını göstermiştir (18). Temelde doku faktörü yoluyla prokoagülan aktivite gösterdiği bilinen MKH'ler, ayrıca "ani kan aracılı inflamatuvar reaksiyon" (IBMIR) olarak adlandırılan bir çeşit doğal bağışıklık saldırısını ortaya çıkarabilir ki, bu reaksiyon da mikrovasküler embolizasyon potansiyeline katkıda bulunabilir (19). Mezenkimal kök hücrelerin yüksek dozlarda verilmesi de ayrıca protrombotik profillerini destekleyici bir faktör olabilir. Tüm bunların zaten mikrovasküler tromboz olasılığı mevcut olan COVID-19 hastalarında mortaliteye direk etkili olabilecek faktörler olduğu unutulmamalıdır.

MKH ile ilgili bir diğer nokta, COVID-19'da MKH'lerin güvenliğini ve etkinliğini tahmin etmek için hiçbir biyo-belirtecin mevcut olmamasıdır. Bunun nedeni sitokin fırtınasının biyokimyasal profilinin, şiddetli COVID-19'dan etkilenen hastalar arasında farklılık göstermesi olarak gösterilebilir. Son olarak belirtmek gerekir ki, MKH temelli tedavilerin steroide yanıt vermeyen hastalarda etkili olduğu kanıtlanmadıkça, COVID-19 tedavisinde sağlam bir yere sahip olmaları mümkün görünmemektedir (20,21).

COVID-19 hastalarına MKH uygulamaları nasıl yapılmalıdır?

Mezenkimal kök hücre terapötik rejimlerini optimize ve standardize etmek, hasta için minimum risk ile faydalı ve karşılaştırılabilir klinik sonuçlar elde etmek için gereklidir. Bu uygulamanın zamanlaması için öneri; genellikle yaşamı tehdit eden klinik tablonun hızla geliştiği ama henüz oturmadığı dönemdir (12). Literatürde kullanılan MKH'lerin en sık doku kaynakları; umblikal kord, Wharton's jeli, kemik iliği ve yağ dokusu olup, 6 çalışmada ise MKH'lerden türetilen eksozomlar kullanılmıştır (22-24). Uygulama yolu intravenöz infüzyon şeklindedir. Bazı yayınlarda entübe hastalarda intratrakeal ve/veya bronkoskopik yol ile MKH'lerin verildiği ve uygun bir seçenek olabileceği öne sürülmüştür (25-27). Çalışmalarda hücre dozları $0,5 \times 10^6$ ile 1×10^7 hücre/kg arasında değişmekte olup, doz sayısı da 1-20 (10 gün boyunca günde iki kez inhalasyon) arasında değişmektedir (23). Optimal doz bilinmemekle birlikte, genellikle önerilen başlangıçta 1×10^6 hücre/kg intravenöz uygulama şeklindedir. Önerilen doz stratejisi net optimize edilememekle birlikte, her seferinde üç gün arayla dört adete kadar ayrı MKH infüzyonu kullanılmaktadır (28,29).

Klinik veriler ışığında MKH için güncel önerimiz nedir?

Mezenkimal kök hücrelerin aracılık ettiği yararlı etkileri gösteren verilerin çoğu, in-vitro ve in-vivo yürütülen çalışmalardan elde edilmiştir; bununla birlikte, klinik ortamlarda, MKH bazlı tedavinin net terapötik etkinliği henüz gösterilebilmiş değildir. Elimizdeki mevcut veriler hücre kaynağının, dozajların ve uygulama protokollerinin çeşitliliği nedeniyle kesin sonuçlar vermesi muhtemel olmayan çok sayıda küçük boyutlu çalışmadan gelmektedir. Net bir öneride bulunabilmek için halen yürümekte olan klinik faz çalışmalarının sonuçları beklenmelidir. Ayrıca halen klinik çalışmalar hariç COVID-19 enfeksiyonunun önlenmesi veya tedavisi için FDA onaylı bir MKH tabanlı yaklaşımının olmadığını vurgulamalıyız.

İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ: Non-SARS-CoV-2 Spesifik

İntravenöz immünglobulin nedir? Kullanım alanları nelerdir?

İntravenöz immünglobulin (IVIG) binlerce sağlıklı vericiden alınan plazmaların havuzlanması ile elde edilen, saflaştırılmış poliklonal IgG ürünleridir. Başlangıçta primer ve sekonder immün yetmezliklerde yerine koyma tedavisi ve enfeksiyonlarda pasif immünizasyon amaçlı kullanılmışken, günümüzde immünmodülatör etkileri sayesinde birçok otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalığın tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (30,31).

İntravenöz immünglobulin (IVIG) COVID-19 hastalarına nasıl fayda sağlar?

Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, IVIG tedavisi sonrası hastalardaki mevcut inflamatuvar parametrelerdeki düzelme dikkat çekicidir (32). Yüksek dozlarda immünmodülatör etki gösterdiği bilinen IVIG tedavisinin, şiddetli hastalık kriterlerine sahip COVID-19 hastalarındaki sitokin fırtınası tablosunu hedef alarak azalttığı ve bunu da komplemanın temizlenmesi, doğal bağışıklık hücrelerinin inhibisyonu, efektör T hücre aktivasyonu ve T regülatör hücrelerin çoğalması yoluyla gerçekleştirdiği öne sürülmüştür (33). Bunun yanı sıra IVIG'in lenfosit gelişimini desteklemek ve ayrıca lenfosit fonksiyonunu iyileştirmek için lenfosit repertuar çeşitliliğinin genişletilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (34). Tüm bu etkileri sayesinde IVIG tedavisinin, özellikle lenfopeni ile seyreden COVID-19 enfeksiyonu zemininde, enfeksiyonun seyrine olumlu katkılarının olacağı görüşü ön plana çıkmıştır.

COVID-19 hastalarında IVIG ile yapılan klinik çalışma sonuçları nelerdir?

Güncel yayınlanan geriye dönük, çok merkezli bir çalışmada standart tedaviye ek olarak toplam 2 g/kg dozunda ve hastalığın başlangıcından sonraki iki hafta içinde uygulanan IVIG'in etkinliği değerlendirilmiştir (35). Yüksek doz IVIG alan 26 hasta ve sadece standart tedavi alan 89 hasta bu çalışmaya alınmış, IVIG grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük 28 günlük ölüm oranı ve IL-6, IL-10 ve ferritin dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin daha kısa sürede normale döndüğü izlenmiştir. Bir diğer çok merkezli çalışmada, geriye dönük olarak ağır COVID-19 tanılı hastalarda IVIG tedavisi alan ve almayan hastalar (174 ve 151 hasta) sırasıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada IVIG tedavisinin erken dönemde başlanması (başvurunun ilk 7 günü içinde) ve yüksek dozlarda (>15gr/gün) uygulanmasının kritik hasta grubunda prognozu olumlu etkilediği gösterilmiştir (32). Bununla birlikte, çalışmanın geriye dönük olması önemli bir kısıtlayıcı faktör olup, IVIG alan gruptaki hastaların daha yaşlı olması, daha yüksek koroner arter hastalığı insidansına sahip olmaları ve kritik hasta sayısının daha yüksek olması çalışmanın yorumlanmasında güçlükler neden olmaktadır. Takiben yayınlanan diğer çalışmalar, randomize açık etiketli olan bir çalışma dışında, çoğunlukla olgu serileri veya geriye dönük değerlendirmelerdir (36-41). Genel olarak bu raporlarda da IVIG tedavisinin tekli veya kombine tedavide olumlu katkılarının olduğu öne sürülmüştür. Yine randomize çift kör ve plasebo kontrollü bir diğer çalışmada, ağır COVID-19 tanılı 59 hasta standart tedaviye ilaveten IVIG (20 gr/gün, 3 ardışık gün süreyle) veya plasebo koluna randomize edilmiştir (42). Analizler sonucunda IVIG grubunda, kontrol grubuna kıyasla ölüm oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla 6 hasta (%20) ve 14 hasta (%48.3); p=0.022) izlenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmanın sonunda başlangıç tedavisine yanıt vermeyen şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalara IVIG uygulamasının klinik sonuçları iyileştirebileceğini ve ölüm oranlarını önemli ölçüde azaltabileceğini gösterdiklerini, bununla birlikte bu ilacın standart bir tedavi olarak uygunluğunu doğrulamak için daha fazla sayıdaki hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır. Genel olarak IVIG ile ilgili yayınlara bakıldığında bu yayınların kısıtlılıkları; hasta sayılarının az olması, IVIG'nin antimikrobiyal ilaçlar ve kortikosteroidlerle kombine kullanımı, farklı çalışmalarda farklı dozlarda ve farklı zamanlamalar ile kullanımları olarak sayılabilir.

Mevcut bulgular eşliğinde COVID-19 tedavisinde IVIG önerilir mi?

İntravenöz immünglobulin kullanımının olumlu etkilerini öne çıkaran yayınlar olmakla birlikte COVID-19 tedavisinde IVIG rutin kullanımını destekler yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. Randomize kontrollü prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Klinik çalışmalarda hızlı progresse olan hastalık durumunda IVIG önemli bir tedavi aracı olarak görülse de COVID-19 hastalarındaki tedavi edici etkisi hakkında doğru bir yargıya varmak henüz mümkün değildir. 2012 ve 2015 yıllarındaki MERS CoV pandemilerinde enfeksiyon seyri sırasında izlenen derin trombositopenide, immünmodülatör etkisi ile IVIG tedavisinin etkili olabileceği öne sürülmüştür (43,44). Bu anlamda, COVID-19 seyri sırasında da karşılaşılabilecek olası endikasyonlarında kullanımı söz konusu olabilir. Ancak klinisyenlerin IVIG'in bilinen aseptik menenjit, böbrek yetmezliği, hemolitik anemi ve özellikle tromboz gibi nadir ancak ciddi yan etkileri konusunda dikkatli olmaları gerekir. Özellikle COVID-19'un patogenezindeki mikrovasküler tromboz eğilimi dikkate alındığında, IVIG uygulamalarının antikoagülan tedaviyle birlikte yapılması tercih edilmelidir.

SARS-CoV-2 Spesifik IVIG ile ilgili klinik çalışmalar mevcut mu?

COVID-19 hastalarından toplanmış immün plazmadan hazırlanan IVIG ve hiperimmünglobulin ile ilgili çalışmalara yakın zamanda başlanılmıştır (45). SARS-CoV-2 immünglobulinlerin COVID-19 tedavisinde kullanımına ilişkin henüz klinik veri bulunmamakla birlikte etkinlik ve güvenlik çalışmaları devam etmektedir (NCT04521309) (46). Benzer şekilde, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) veya Orta Doğu solunum sendromu (MERS) olan hastalarda da spesifik immünglobulin veya hiperimmünglobulin ürünlerinin kullanımına ilişkin yeterli klinik veri yoktur.

Mevcut bulgular eşliğinde COVID-19 tedavisinde SARS-CoV-2 spesifik IVIG tedavisi önerilir mi?

Bu aşamada şiddetli COVID-19 tedavisi için spesifik SARS-CoV-2 immünglobulinleri lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli veri mevcut değildir, klinik çalışmalar (Clinical trials; NCT04521309, NCT04264858, NCT04910269, NCT04555148) devam etmekte olup sağlıklı karar verecek olgunluk henüz oluşmamıştır.

İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN TEDAVİSİ: SARS-CoV-2 Spesifik

SARS-CoV-2 antikor temelli IVIG tedavisinin tanımı nedir?

Pasif immünizasyonun etkinliği, daha önceki viral salgınları tedavi etmek için test edilmiş olup mevcut COVID-19 pandemisinde de hayat kurtarma potansiyeline sahiptir. Günümüzde aşılama süreci hızla devam etmektedir. Diğer yandan SARS-CoV-2 antikor temelli IVIG tedavisi; COVID-19 geçiren ve iyileşen bireylerin plazmasından immünglobulinlerin (hem SARS-CoV-2 antikorları hem de mevcut antikorlar) saflaştırılması ve IVIG formülasyonuna havuzlanmasıdır. COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen bireylerden toplanan havuzlanmış plazmadan elde edilen konsantre antikor preparatları, virüsü potansiyel olarak baskılayabilen ve inflamatuvar yanıtı değiştirebilen SARS-CoV-2 immünoglobulin olarak üretilebilirler. Diğer viral enfeksiyonlar için virüse özgü immünglobulinlerin kullanımının (CMV, Varisella zoster gibi) güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır ancak şu anda bu tür ürünlerin COVID-19 için kullanımına ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Ayrıca potansiyel olarak transfüzyon reaksiyonları açısından risk içerebileceği gibi teorik olarak, enfeksiyonun antikor bağımlı artma tablosunu da tetikleyebilir.

Kaynaklar

1. Gao F, Chiu SM, Motan DA, et. al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. Cell Death Dis 2016;7(1):e2062.
2. Durand N, Mallea J, Zubair AC. Insights into the use of mesenchymal stem cells in COVID-19 mediated acute respiratory failure. NPJ Regen Med 2020;5(1):17.
3. Gao L, Zhang Y, Hu B et. al. Phase II Multicenter, Randomized, Double-Blind Controlled Study of Efficacy and Safety of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells in the Prophylaxis of Chronic Graft-Versus-Host Disease After HLA-Haploidentical Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol 2016;34(24):2843-50.
4. Cardenes N, Aranda-Valderrama P, Carney JP et. al. Cell therapy for ARDS: efficacy of endobronchial versus intravenous administration and biodistribution of MAPCs in a large animal model. BMJ Open Respir Res 2019;6(1):e000308.
5. Huppert LA, Liu KD, Matthay MA. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in the treatment of ARDS. Transfusion 2019;59(S1):869-75.

6. Moradinasab S, Pourbagheri-Sigaroodi A, Zafari P et. al. Mesenchymal stromal/stem cells (MSCs) and MSC-derived extracellular vesicles in COVID-19-induced ARDS: Mechanisms of action, research progress, challenges, and opportunities. *Int Immunopharmacol* 2021;97:107694.
7. Qin C, Zhou L, Hu Z et. al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):762-8.
8. 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(10223):507-13.
9. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E et. al. Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Stem Cells Int* 2019:9628536.
10. Shetty AK. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19)- Induced Pneumonia. *Aging Dis* 2020;11(2):462-4.
11. Liang B, Chen J, Li T et. al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(31):e21429.
12. Leng Z, Zhu R, Hou W et al. Transplantation of ACE-2(-) Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis* 2020;11(2):216-28.
13. Shu L, Niu C, Li R et. al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2020;11(1):361.
14. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D et. al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med* 2021;10(5):660-73.
15. Feng G, Shi L, Huang T et. al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cell treatment of severe COVID-19 patients: a three-month follow-up study following hospital discharge. *Stem Cells Dev* 2021. doi:10.1089/scd.2021.0015.
16. Li C, Zhao H, Wang B. Challenges for Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for COVID-19. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:3995-4001.
17. Eggenhofer E, Luk F, Dahlke MH et. al. The life and fate of mesenchymal stem cells. *Front Immunol* 2014;5:148.
18. Perlee D, van Vught LA, Scicluna BP et. al. Intravenous Infusion of Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Modifies the Host Response to Lipopolysaccharide in Humans: A Randomized, Single-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled Trial. *Stem Cells* 2018;36(11):1778-88.
19. Coppin L, Sokal E, Stéphenne X. Thrombogenic Risk Induced by Intravascular Mesenchymal Stem Cell Therapy: Current Status and Future Perspectives. *Cells* 2019;8(10):1160.
20. Spinetti G, Avolio E, Madeddu P. Treatment of COVID-19 by stage: any space left for mesenchymal stem cell therapy? *Regen Med* 2021;16(5):477-94.
21. Wang W, Lei W, Jiang L et. al. Therapeutic mechanisms of mesenchymal stem cells in acute respiratory distress syndrome reveal potentials for Covid-19 treatment. *J Transl Med* 2021;19(1):198.
22. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshirylajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep* 2020;16(3):427-33.
23. Carvalho JL, Silva-Carvalho AE, Garcez EM et. al. Commentary: Mesenchymal Stem Cells: A New Piece in the Puzzle of COVID-19 Treatment. *Front Immunol* 2021;12:682195.
24. Mazini L, Rochette L, Malka G. Exosomes contribution in COVID-19 patients' treatment. *J Transl Med* 2021;19(1):234.
25. Al-Khawaga S, Abdelalim EM. Potential application of mesenchymal stem cells and their exosomes in lung injury: an emerging therapeutic option for COVID-19 patients. *Stem Cell Res Ther* 2020;11(1):437.
26. Zengin R, Beyaz O, Koc ES et. al. Mesenchymal stem cell treatment in a critically ill COVID-19 patient: a case report. *Stem Cell Investig* 2020;7:17.
27. Can A, Coskun H. The rationale of using mesenchymal stem cells in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: What to expect. *Stem Cells Transl Med* 2020;9(11):1287-1302.
28. Zheng G, Huang L, Tong H et. al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res* 2014;15:39.
29. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H et. al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial. *Lancet Respir Med* 2015;3(1):24-32.
30. Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2005;142(1):1-11.

31. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(9):695-703.
32. Shao Z, Feng Y, Zhong L et. al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clin Transl Immunology* 2020;9(10):e11192.
33. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19). *Clin Transl Immunology* 2020;9(10):e11198. doi: 10.1002/cti2.11198.
34. Pires AE, Afonso AF, Queiros A et. al. Treatment with polyclonal immunoglobulin during T-cell reconstitution promotes naive T-cell proliferation. *J Immunother* 2010;33(6):618-25.
35. Cao W, Liu X, Hong K et. al. High-dose intravenous immunoglobulin in severe Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Retrospective Study in China. *Front Immunol* 2021;12:627844.
36. Cao W, Liu X, Bai T et. al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(3):ofaa102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102.
37. Mohtadi N, Ghaysouri A, Shirazi S et. al. Recovery of severely ill COVID-19 patients by intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment: A case series. *Virology* 2020;548:1-5.
38. Xie Y, Cao S, Dong H et. al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81(2):318-56.
39. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, et. al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) significantly reduces respiratory morbidity in COVID-19 pneumonia: a prospective randomized trial. medRxiv 2020.07.20.20157891. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157891>.
40. Zhou Z, Xie S, Zhang J, et. al. Short-term moderate-dose corticosteroid plus immunoglobulin effectively reverses COVID-19 patients who have failed low-dose therapy. Preprints 2020;2020030065. doi: 10.20944/preprints202003.0065.v1.
41. Jamaati H, Dastan F, Tabarsi P et. al. A Fourteen-day experience with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): An Iranian Treatment Protocol. *Iran J Pharm Res* 2020;19(1):31-6.
42. Gharebaghi N, Nejadrahim R, Mousavi SJ et. al. The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):786.
43. Kapoor M, Pringle K, Kumar A et. al. Clinical and laboratory findings of the first imported case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus to the United States. *Clin Infect Dis* 2014;59(11):1511-8.
44. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH et. al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014;160(6):389-97.
45. Ali S, Uddin SM, Ali A et. al. Production of hyperimmune anti-SARS-CoV-2 intravenous immunoglobulin from pooled COVID-19 convalescent plasma. *Immunotherapy* 2021;13(5):397-407.
46. Ali S, Luxmi S, Anjum F et. al. Hyperimmune anti-COVID-19 IVIG (C-IVIG) therapy for passive immunization of severe and critically ill COVID-19 patients: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020;21(1):905.

12. COVID-19'da kortikosteroid tedavisi

Prof. Dr. Ebru Çakır Edis

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

ebruckr@yahoo.com

Prof. Dr. Öner Dikensoy

Göğüs Hastalıkları Uzmanı

dikensoy@yahoo.com



Tedavide kortikosteroidler kime, ne zaman, ne kadar verilmeli?

Pandeminin başında viral klirensi bozabileceği endişesi ile kullanımı önerilmeyen kortikosteroidler (KS) RECOVERY çalışmasındaki olumlu sonuçlardan sonra COVID-19 tedavisinin yapı taşı haline gelmiştir. RECOVERY çalışmasında oksijen tedavisi gerektiren, özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda deksametazon tedavisi ile 28 günlük mortalite ve hastanede kalış sürelerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Oksijen tedavisi almayan hastalarda ise gerek mortalite gerekse de hastanede kalış süreleri üzerine olumlu bir etki saptanmamış ve olası yan etkilerden dolayı önerilmemiştir (1). Bu çalışma sonrası, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve pek çok uluslararası rehber kritik veya ciddi hastalıkta deksametazon 6 mg/gün kullanımını önermiştir (2-4). Sağlık Bakanlığı da oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda 6 mg deksametazon veya 0.5-1 mg/kg metilprednizolon önermektedir (5).

Görüş raporumuz yayınlandıktan sonra bu konuda yapılan pek çok çalışmadaki benzer sonuçlar RECOVERY çalışmasındaki verileri destekler niteliktedir (6-7). Özellikle ARDS gelişen ve P/F <200 olan hasta grubunda KS'lerin daha etkili olduğu gösterilmiştir (8-9).

RECOVERY çalışmasında oksijen gerektiren hasta grubu [oksijen, high flow nazal oksijen (HFNO) veya noninvazif mekanik ventilasyon (NIMV)] net tariflenmemiştir. Bu konu ile ilgili yapılmış, yakın zamanda yayınlanmış retrospektif bir çalışmada FiO₂<%40 oksijen ile saturasyonu %92 ve üzerinde olan hastalarda kontrol grubuna göre sürvi farkı anlamlı saptanmamıştır (kümülatif sürvi %88-%86 p=0.27). HFNO, NIMV veya FiO₂>%40 oksijen ihtiyacı olan hastalarda kümülatif sürvi %50- %9.5 [HR: 0.07 (p=0.002)] olarak saptanmıştır (7).

Fransa'da yapılan KS etkinliğini araştıran çok merkezli bir çalışmada oksijen gereksinimi olan ancak mekanik ventilasyon ihtiyacı olmayan hastalar değerlendirilmiş. KS kullanımının 28 günlük ölüm veya entübasyon ihtiyacı üzerine anlamlı etkisi bulunmamış ancak alt grup analizlerinde ≥ 3 L/dk oksijen gereksinimi olan ve C-reaktif protein (CRP) ≥ 100 mg/L olan hastalarda

entübasyon ihtiyacını ve 28 günlük ölüm riskinde azalmada anlamlı bulunmuştur (10).

Ayaktan takip edilen, akciğer tutulumu olan ancak SPO₂>93 hastalarda KS tedavisinin kullanımı ile ilgili bir çalışma planlanmış ancak sonuçları henüz yayınlanmamıştır (11).

Steroidlerin erken dönemde kullanımı viral klirensi uzatır mı?

Tedavide steroidlerin ilk 7 gün viral fazda kullanılmasının viral klirensi uzatabileceği düşünülmektedir. Bu görüşü destekleyen, Çin'de planlanan bir çalışma Mart ayında vakaların azalması nedeniyle erken sonlandırılmış. Çalışmaya alınan 86 hasta randomize edilmiş. Hastalara metilprednizolon hastaneye başvurularının ilk 7 günü, 1 mg/kg dozda verilmiş. KS verilen grup ile kontrol grubu arasında klinik kötüleşme açısından fark izlenmemiş. Ancak viral sheeding steroid alan grupta 11 gün saptanırken kontrol grubunda 8 gün saptanmıştır (p=0.03) (12). Bu çalışmayı destekleyen yine Çin'de yapılmış retrospektif bir çalışmada COVID-19 pnömonisi ciddi olmayan ve hastane başvurusunun ilk 5 günü KS verilen 55 hasta 420 kontrol ile eşleştirilmiş. KS alan grupta daha uzun ateş (5 güne, 3 gün; p<0.001), viral klirens zamanı (18 güne 11 gün, p<0.001) ve hastanede kalış süresi (23 güne 15 gün, p<0.001) saptanmıştır. Mortalite açısından 2 grup arasında fark saptanmamıştır (13). Ancak bu çalışmada KS alan grubun yaş ortalaması, CRP ve LDH ortalamaları daha yüksek ve lenfosit ortalaması daha düşük olup, sonuçları etkilemiş olabilir.

Erken KS vermenin olumsuz sonuçlarını bildiren çalışmalara karşın bazı çalışmalarda erken ve kısa süreli tedavinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Fadel ve ark (14) hastaneye yatıştan itibaren 3 gün 0.5-1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon alan hastalarda primer sonlanım noktasını (yoğun bakıma gidiş, mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ilk 14 günde ölüm) anlamlı olarak daha az saptamıştır (%34.9-%54.3; p=0.005). Hastanede kalış günü anlamlı olarak daha az (5 güne karşın 8 gün, p<0.001) tespit etmişler ve sonuçta orta-ciddi COVID-19'da erken ve kısa süreli metilprednizolon tedavisinin klinik sonuçlar üzerine anlamlı etkisini bildirmişlerdir.

Daha geniş bir seride yapılan başka bir çalışmada hastaneye başvurusunun ilk 7 günü KS vermenin mortaliteyi (p=0.03; OR: 0.73) ve yoğun bakım ihtiyacını (p=0.02; OR:0.72) anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Mortalitede azalmaya faydasının özellikle 65 yaş altı, kadınlarda ve enfeksiyon belirteçleri yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (15).

Yoğun bakımda yapılan bir çalışmada ise yoğun bakıma yatışın ilk 48 saati içinde KS başlamanın 7 günlük mortalite üzerinde anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir (16).

Yakın zamanda yapılmış, 73 çalışma ve 21350 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde düşük doz steroid verilmesinin viral sheeding üzerine olumsuz etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (17).

KS tedavisinin iki ucu keskin bir bıçak olduğu, etkisi olduğu kadar yan etkisinin (myopati, enfeksiyona yatkınlık, psikiatrik semptomlar ve tromboza eğilim gibi) de olduğunu vurgulayan bir çalışmada steroid verilme süresinin 10-14 günü aşmaması önerilmiştir (18).

Hangi kortikosteroid seçilmeli? Deksetazon ve metilprednizolon arasında fark var mı?

RECOVERY çalışmasından sonra pek çok rehberde, 6 mg/gün deksametazon veya eşdeğerleri (prednizon 40 mg; metilprednizolon 32 mg, hidrokortizon 160 mg) önerilmektedir (4).

Son dönemde metilprednizolon ile deksametazonu karşılaştıran birkaç çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan biri Pakistan'da 100 orta-ciddi COVID-19 hastası üzerinde yapılmış; 35 hastaya 8 mg/gün deksametazon IV 5 gün verilirken, 65 hastaya ise 1 mg/kg/gün metilprednizolon 5 gün ikiye bölünmüş dozlarda uygulanmış (19). Yoğun bakıma transfer, ventilatör ihtiyacı ve mortalite arasında anlamlı fark izlenmemiş. Her iki formda da ciddi hiperglisemik koma ya da bakteriyel süperenfeksiyon izlenmez iken; 180 mg/dl üzerinde kan şekeri ölçümleri deksametazon grubunda %91, metilprednizolon grubunda %89.2 saptanmış.

Bu konuda yapılmış ve ses getiren başka bir çalışma ise İranda yapılmış, 44 hastaya 2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon, 42 hastaya 6 mg/gün deksametazon verilmiştir (20). Primer sonlanım noktası DSÖ ordinal skalasındaki değişim olarak değerlendirilmiştir. Metilprednizolon kolunda 5. ve 10. gün klinik durum arasında metilprednizolon lehine anlamlı bir fark saptanmıştır. Yatış süresi metilprednizolon kolunda ortalama 7.43 iken deksametazon grubunda 10.52 saptanmıştır (p=0.015). Bu çalışmada hospitalize, hipoksik COVID-19 hastalarında metilprednizolonun deksametazondan daha iyi klinik sonuçlar verdiği çıkarımı yapılmıştır.

Tedavide yüksek doz kortikosteroid kullanımının klinik sonuçlar üzerine etkisi var mı?

Yüksek doz KS kullanımı ile ilgili bazı çalışmalar olumlu sonuçlar bildirirken bazı çalışmalarda ise faydası olmadığı iddia edilmiştir. Bir çalışmada hafif-orta COVID-19 hastalarında bir gruba deksametazon 20 mg/gün 1-5 gün; sonrasında 10 mg/gün 6-10 gün verilmiş ve KS verilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırılmış. NIMV deksametazon grubunda %92, kontrol grubunda %96 (p=0.5); invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi %52'ye %44 (p=0.3); ölüm %64'e %60 (p=0.5) saptanmış. Hastanede kalış süresi ve yoğun bakımda kalış süresi ise deksametazon grubunda daha yüksek saptanmış (p=0.036; p<0.001). Bu sonuçlar ile yüksek doz deksametazon kullanımının hafif-orta COVID-19 hastalarında faydasız olduğu iddia edilmiştir (21).

İspanya'da yapılan bir başka çalışmada ≥ 250 mg/gün metilprednizolon alan hastalar ile ≤ 1.5 mg/kg/gün alan hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiş. Yüksek doz KS alan hastalar

daha yaşlı, komorbiditesi daha fazla ve klinik durumları daha ağır hastalar olarak görülmüş. Bazal karakteristik özelliklerine göre düzeltildikten sonra yüksek doz KS alan hasta grubunda mortalitenin 2,46 kat daha yüksek olduğu saptanmış (p<0.001). Özellikle yaşlı hasta grubunda yüksek doz KS ile mortalitenin daha da arttığı tespit edilmiştir (22).

İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada P/F<300 olan ve akciğer tutulumu olan hastaların değerlendirildiği geriye dönük bir çalışmada 2-5 gün, 125-500 mg/gün metilprednizolon alan hastalarla almayan hastalar karşılaştırılmış. KS alan grupta 60 günlük mortalite %30.3 iken, kontrol grubunda %42.9 saptanmıştır (p=0.03) (23).

Yüksek doz KS'in etkisini araştıran bir başka çalışmada non-entübe, HFNO (FiO₂>%50) gereksinimi olan hastaların bir grubuna ortalama 160 mg (120-180 mg) dozda ve ortalama 2 gün (1-4 gün) sürede KS verilirken, diğer gruba KS verilmemiş. KS alan grupta mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacı anlamlı derecede azalmış (p=0.001) (24).

Kortikosteroidlerin diğer anti-inflamatuar ilaçlar ile birlikte kullanımı ile ilgili deneyimler nelerdir?

COVID-19 enfeksiyonu sırasında özellikle inflammatuar safhada hastalığın solunum yetmezliğine doğru evrilmesinde oluşan şiddetli inflamasyonun rolü olduğu artık oldukça iyi bilinmektedir (1). Bu nedenle solunum yetmezliği gelişen, yani oksijen tedavisine ihtiyaç duyan veya daha ağır olgularda mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulan hastaların tedavisinde KS dışı çeşitli anti-inflamatuar tedaviler gündeme gelmiştir. Bunlardan en sık kullanılan ve tedavide katkı yapabileceğine dair kanıt olanlar bir monoklonal IL-6 antagonisti olan tocilizumab ve IL-1 inhibitörü olan anakinradır (25-27). Çeşitli çalışmalarda bu tedavilerin kortikosteroid ile kombine edildiklerinde tek başlarına kullanılmalarına göre daha olumlu sonuç alındığına dair veriler mevcuttur (28-31).

RECOVERY çalışmasının ara analizlerinde önceden KS almalarına rağmen klinik kötüleşmesi olan, oksijen ihtiyacı artan veya mekanik ventilasyon için risk oluşan hastalarda tedaviye tocilizumab ilave edilmesi ile invaziv mekanik ventilasyon gereksiniminde ve mortalitede anlamlı düşme olduğu bildirildi (1). Ancak yazarlar bu sonuçların prospektif çalışmalar ile doğrulanması önerisinde bulundular.

İspanya'da yapılan tek merkezli ve geriye dönük yeni bir çalışmada yazarlar şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalarda KS'lerin tocilizumab ile kombine edildiği hastalarda tek başına KS verilenlere göre mortalitenin %25 azaldığını bildirdiler (29). İspanya'da yapılan başka bir geriye dönük, tek merkezli çalışmada yaşı 65 üzerinde olan COVID-19'lu 261 hasta çalışmaya alınmış (30). Bu hastaların 181 tanesi KS grubunda, 80 tanesi ise tocilizumab ve KS kombinasyon gru-

bunda değerlendirilmiş. KS dozu 0,5 mg/kg ile 250 mg/kg arasında metilprednizolon, tocilizumab ise 400-600 mg tek, iki veya 3 doz olarak verilmiş. On dört günlük mortalite kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (hazard ratio [HR]: 0.34; 95% confidence interval [CI]: 0.17-0.68; p = 0.002). Aynı şekilde 28 günlük mortalite de kombinasyon grubunda daha düşük bulunmuş (PS-adjusted HR: 0.38; 95% CI: 0.21-0.72; p = 0.003). Sekonder infeksiyon oranları ise her iki grupta benzer bulunmuş. Düzenli olarak güncellenen Avrupa Solunum Derneği ve National Institute of Health (NIH) COVID-19 tedavi kılavuzlarında da benzer şekilde tocilizumab ile KS'nin kombine kullanılması önerilmektedir (31,4).

Anakinra ve metilprednizolon kombinasyonu ile ilgili kanıt düzeyi oldukça zayıf olmakla birlikte yakın zamanda İtalya'da yapılmış tek merkezli, ileriye dönük 120 olgu içeren bir gözlem çalışmasında ağır COVID-19 pnömonisi olan hastalar arasında anakinra+metilprednizolon kombinasyonu verilen grupta kontrol grubuna göre mortalitede anlamlı düşüklük olduğu bildirilmekle beraber, kontrol grubunda tek başına anakinra veya tek başına metilprednizolon kullanılan hastalar olmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak belirtilmiştir (32).

Özel gruplarda kortikosteroid kullanımında farklı öneriler mevcut mu?

Yaşlı COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımı:

RECOVERY çalışmasının ve sonrasında çıkan benzeri yayınların sonuçlarına göre KS'ler ağır COVID-19 pnömonisine bağlı solunum yetmezliği gelişen olgularda önemli oranda mortaliteyi düşürmektedir (1). Ancak ağır COVID-19 pnömonisi ve/veya COVID-19'a bağlı ARDS gelişen hastalarda KS kullanımına ilişkin yazıların çoğunda KS'lerin yaşlı bireylerdeki etkinlik ve yan etkisine ilişkin bir dizayn ve analiz yapılmamış olmakla birlikte, yakın zamanda yayınlanan İspanya'da tek merkezli geriye dönük yapılan bir çalışmada 75 yaş üstü bireylerde KS kullanan ve kullanmayan toplam 143 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (33). Bu olguların 88 tanesinin KS kullanan grupta, 55 tanesinin ise KS kullanmayan grupta olduğu bildirilmiş ve gruplar arasında klinik ve demografik bazal değerler açısından bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Çalışmanın bulgularında KS kullanan grupta hastane mortalitesi %68,2 iken, KS kullanmayan grupta % 81,2 olarak bulunmuş ve KS kullanımının bağımsız bir survi faktörü olduğu belirtilmiştir (hazard ratio:0.61; %95 CI:0.41-0.93; p=0.006). Yan etki açısından daha önceki çalışmalara göre farklı bir gözlem olmadığı sadece 4 hastada ciddi yan etki ortaya çıktığını bunlardan birisinde hiperozmolar glisemi, bir diğerinde stafilokok hominis enfeksiyonu, iki olguda da gastrointestinal kanama olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmanın yazarları tarafından da belirtildiği üzere önemli kısıtlılıkları vardır. Geriye dönük bir çalışma olmasının ötesinde KS kullanan olguların bazılarında standart tedavi dışı anti-inflamatuar ilaçlar kullanıldığı gibi, kullanılan KS dozları da standart değildir.

Bir başka çok merkezli çalışmada araştırmacılar Fransa ve Lüksemburg'dan 36 merkezden, 80 yaş üstü olan 236 hastadan 98'ini tedavi kolunda çalışmaya dahil etmişler (34). Çalışmanın primer çıktısı olarak 14 günlük mortalite belirlenmiş. KS grubunda olguların %43,9'u 14 günde ölümler, standart tedavi alan kontrol grubunda bu oran %50,6 olarak bildirilmiştir. KS grubundaki hastalar en az bir doz 0,4 mg/kg/gün prednizolon almışlar ve KS grubunda %16,7; kontrol grubunda ise %6,4 olguda yan etki bildirilmiştir. Sonuç olarak yazarlar 80 yaş üstü ağır COVID-19'a bağlı hastaneye yatırılan hastalarda KS kullanılmasının 14 günlük mortaliteyi azalttığını bildirmişlerdir.

Gebe COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımı:

Gebe COVID-19 olgularında KS kullanımına dair fazla veri yoktur. RECOVERY çalışması, düşük doz deksametazonun orta ila şiddetli COVID-19 hastalarında yararlı olduğunu göstermektedir (1). RECOVERY çalışmasında gebeler için prednizolon 40 mg/gün tablet, oral alamayanlar için ise günde 2 kez 80 mg IV hidrokortizon önerilmiştir (1). Bunun sebebi prednizolon ve hidrokortizonun büyük oranda plasenta tarafından metabolize ediliyor ve deksametazonun ise plasentadan geçebiliyor olmasıdır. Benzer şekilde Royal College of Obstetricians and Gynecologists, orta ila şiddetli COVID-19'u olan hamile kadınların oral prednizolon veya intravenöz hidrokortizon almalarını önermektedir (35).

Diğer yandan Dünya Sağlık Örgütü, yüksek erken doğum riski taşıyan hamile kadınlara antenatal KS kullanılmasını önermiş, ancak orta ila şiddetli COVID-19'u olan bu tür kadınların hangi kortikosteroid alması gerektiğini açıkça belirtmemiştir (2).

COVID-19 sonrası akciğer fibrozisi tedavisinde kortikosteroid kullanımının yeri var mıdır?

COVID-19 pnömonisi sonrası hastaların küçük bir kısmında değişen oranlarda radyolojik olarak akciğer fibrozisi ile uyumlu olan ve klinik olarak da farklı şiddetlerde kendisini gösteren bir komplikasyon oluşmaktadır. Bugüne kadarki mevcut literatürde bu tür olguları irdeleyen makale yok denecek kadar azdır ve maalesef bu olgularda bilinen etkin bir tedavi yoktur.

Yakın zamanda Birleşik Krallık'ta yapılmış tek merkezli ileriye dönük bir çalışmada taburcu edileli 4 hafta olmuş, 837 olgu telefon ile sorgulanarak bunlardan devam eden şikayetleri olanlar (%39 hasta), 6. haftada kliniğe çağrılarak tetkik edilmiş (36). En sık izlenen interstisyel akciğer hastalığı organize pnömoni ile uyumlu iken 35/837 (%4.8) olguda ciddi fonksiyonel defisit saptanmış. Bu olgular arasından persistan akciğer fibrozisi saptanan 30 olguda KS başlanarak takibe alınmış. Olguların tamamında düzelme göstermeyen semptomlar ve persistan akciğer fibrozisi varmış. Olguların %71'i erkek olup vücut kitle indeksleri 28 civarı imiş. Bu 30 hastada

en yaygın radyolojik tutulum organize pnömoni ile uyumlu olduğu için hastalara 0,5 mg/kg prednizolon başlanarak 3 haftada azaltılarak kesilmiş. Tedavi verilen 30 hastanın tamamında tedavi sonrası semptomlarında belirgin iyileşme saptanırken; MRC dispne skorlarında anlamlı düzelme (3 ten 2 ye); ortalama FVC yüzdesinde %9,6; ortalama TLCO'da ise %31,6 düzelme saptandığı bildirilmiştir. Tüm olgularda 3 ay sonunda yapılan BT kontrollerinde solid lezyonlarda gerileme olup ince buzlu cam dansitelerinin kaldığı izlenirken, başlangıçta pür buzlu cam dansiteli alanların belirgin olduğu olgularda ise bu alanların dansitelerinde tedavi sonunda belirgin azalma olduğu izlenmiş. Bu çalışmada olguların tedavi öncesi ve sonrası oksijen gereksinimleri arasında bir karşılaştırma yapılmamış olması, olguların büyük çoğunluğunun organize pnömoni radyolojisine sahip olması ve kontrol grubu olmaması gibi problemler mevcut olduğunu belirtmek gerekir.

Bizlerin gittikçe artan sıklıkta görmeye başladığımız yaygın ve yoğun buzlu cam dansiteli alanların ön planda olduğu radyolojiye sahip, aylarca CPAP ya da yüksek akımlı oksijen tedavisinden ayrılamayan ve bir kısmı entübe edilip sonrasında pnömomediastinum, ve/veya pnömotoraks ve sepsis gelişip genellikle kaybedilen hasta grubuna dair mevcut literatürde herhangi bir veri maalesef mevcut değildir.

Sonuç olarak; COVID-19 pnömonisi olan ve saturasyon >92 olması için en az ≥ 3 L/dk oksijen ihtiyacı olan hastalarda KS etkin olduğu saptanmıştır.

KS tedavisinin hastalığın başlangıcından itibaren ilk 7 gün başlanmasının viral kliriensi olumsuz etkileyebileceğini iddia eden çalışmalar olmakla birlikte, KS tedavisini hastaneye yatan hastalarda erken başlamanın klinik sonuçlara olumlu etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar çoğunluktadır.

Deksametazon veya metilprednizolonu bire bir eş değer dozları ile karşılaştıracak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak gözlemlerimiz metilprednizolon ile daha iyi klinik sonuçlar aldığımız ve yan etki açısından fark olmadığı lehinedir.

Yüksek doz KS ile hafif-orta ağırlıkta hasta grubunda anlamlı klinik sonuçlar sağlanamaz iken özellikle yüksek akımlı oksijen tedavisi gerektiren, P/F < 300 olan hastalarda ortalama 250mg/gün 3 gün Sağlık Bakanlığı Rehberindeki gibi uygulamak fayda sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Recovery Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19- preliminary report. N Engl J Med 2020 Jul 17: NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.

2. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Available at: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1299344/retrieve>

3. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Available at: www.idsociety.org/COVID19guidelines.

4. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

5. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. 2 Kasım 2020.

6. Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, et al. Corticosteroids for patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with different disease severity: A meta-analysis of randomized clinical trials. J Cardiothorac Vasc Anesth 2021;35(2):578-84.

7. Tortajada C, Colomer E, Andreu- Ballester JC, et al. Corticosteroids for COVID-19 patients requiring oxygen support? Yes, but not for everyone: Effect of corticosteroids on mortality and intensive care unit admission in patients with COVID-19 according to patients' oxygen requirements. J Med Virol 2021;93(3):1817-23.

8. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2021;19:1-17.

9. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: A multicentre study. Clin Microbiol Infect 2021;27(1):105-11.

10. Tran VT, Mahevas M, Bani-Sadr F, et al. Corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. Clin Microbiol Infect 2021;27:603.

11. Saiz-Rodriguez M, Pena T, Lazaro L, et al. Outpatient treatment of COVID-19 with steroids in the phase of mild pneumonia without the need for admission as an opportunity to modify the course of the disease: A structured summary of a randomised controlled trial. Trials 2020;21(1):632.

12. Tang X, Feng YM, Ni JX, et al. Early use of corticosteroid may prolong SARS-CoV-2 shedding in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia: A multicenter single-blind, randomized control trial. Respiration 2021;100(2):116-26.

13. Li Q, Li W, Jin Y, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study. *Infect Dis Ther* 2020;9(4):823-36.
14. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2114-20.
15. Ho KS, Narasimhan B, Difabrizio L, et al. Impact of corticosteroids in hospitalised COVID-19 patients. *BMJ Open Respi Rs* 2021;8(1):e000766.
16. Monedero P, Gea A, Castro P, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care* 2021;25:2.
17. Cano EJ, Fuentes XF, Campioli CC, et al. Impact of corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 outcomes. *Chest* 2021;159(3):1019-40.
18. Mishra GP, Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med* 2021;9(1):e8.
19. Fatima SA, Asif M, Khan KA, et al. Comparison of efficacy of dexamethazone and methylprednisolone in moderate to severe covid19 disease. *Ann Med Surg* 2020;60:413-6.
20. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):337.
21. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol* 2021;15:897:173947.
22. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(4):761-9.
23. Cusacovich I, Aparisi A, Marcos M, et al. Corticosteroid pulses for hospitalized patients with COVID-19: Effect on mortality. *Mediators Inflamm* 2021;6637227.
24. Papamanoli A, Yoo J, Grewal P, et al. High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Clin Invest* 2021; 51(2): e13458.
25. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs. usual care in adults hospitalised with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomised clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:32-40.
26. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2333-44.
27. Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2020;24(1):688.
28. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, et al. Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest*. 2021;159(3):933-48.
29. Van den Eynde E, Gasch O, Oliva JC, et al. Corticosteroids and tocilizumab reduce in-hospital mortality in severe COVID-19 pneumonia: a retrospective study in a Spanish hospital. *Infect Dis (Lond)* 2021;53(4):291-302.
30. López-Medrano F, Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, et al. Combination therapy with tocilizumab and corticosteroids for aged patients with severe COVID-19 pneumonia: A single-center retrospective study. *Int J Infect Dis*. 2021;105:487-94.
31. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2100048.
32. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(2):561-566.e4.
33. Piniella-Ruiz E, Bellver-Álvarez MT, Mestre-Gómez B, et al. Impact of systemic corticosteroids on mortality in older adults with critical COVID-19 pneumonia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021 Mar 12:glab074. doi: 10.1093/gerona/glab074.
34. Laure G, Viet-Thi T, Elodie P, et al. 14-Day survival among older adults with severe SARS-Cov2 infection treated with corticosteroid: a cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021:S1198-743X(21)00156-7. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.021.
35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus infection in pregnancy. Accessed: 4 March 2021. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-09-21-coronavirus-lit-search.pdf>.
36. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, et al. Persistent Post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc* 2021;18(5):799-806.

13. COVID-19'da inhaler steroidler

Prof. Dr. Arzu Yorgancıoğlu

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Manisa

arzuyo@hotmail.com



Astım veya KOAH'ta COVID-19 riski artar mı?

Solunumsal virüsler kronik hava yolu hastalıkları olan bireylerde atakları tetikleyebilir ve ciddi hastalıklara neden olabilir. Bu nedenle pandeminin başlangıcında alerjisi, astımı veya KOAH'ı olan bireylerin COVID-19 için riskli grupta olabileceği düşünülmüştü. Ancak pandemi sırasında yayınlanan pek çok çalışmada bu hastaların risk grubunda olmadığı görüldü (1). Halpin, pandemi sırasında gözden geçirdiği verilerde KOAH ve astımın COVID-19'da sık görülen komorbiditeler olmadığı sonucuna vardı (2). Çin'den yapılan çalışmalar da astımı COVID-19 şiddeti için bir risk faktörü olarak bulmadı (3). Morais-Almeida, ABD; Çin; İngiltere; İtalya; İspanya; Meksika; İsviçre ve Suudi Arabistan'dan 29 çalışmanın literatür taramasında astımlı hastaların SARS-CoV-2 enfeksiyonu için yüksek risk altında olduklarına dair kanıt bulmadılar (4), Aveyard'ın çalışması da bu sonuçları destekledi (5).

İKS'lerin COVID-19'a etkisi var mıdır, varsa hangi mekanizmalar ile etki eder?

SARS-CoV-2 konak hücreye girmek için iki proteine ihtiyaç duyar: Anjiyotensin -konverting enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanır ve daha sonra konak transmembran proteaz serine 2 (TMPRSS2) spike proteinini iki alt birime böler böylece virüsün hücrel membrana füzyonu ve hücreye girişi gerçekleşir. Burunda, akciğerde, kalp, bağırsak ve böbrekte yüksek ACE-2 ekspresyonu mevcuttur. Tip 2 immün yanıt alerji, astım, atopik dermatit ve parazitik helmint enfeksiyonları gibi atopik hastalıklarda ortaya çıkar. İnterlökin (IL)-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 gibi sitokinlerin üretimine yol açarlar. Kimura, sağlıklı kişilere kıyasla astım ve alerjik rinitli kişilerin burun epitel hücrelerinde daha düşük ACE-2 ekspresyonu olduğunu göstermiştir. Ayrıca IL-13'ün ACE-2'yi azalttığını; burun ve hava yolu epitel hücrelerinde TMPRSS2 ekspresyonunu

artırdığını gözlemlemişlerdir. IL-13 alerjik astım (tip 2) ve alerjik rinit ile ilişkili bir sitokindir. Yüksek alerjik duyarlılığı olanlarda ve astımlı hastalarda ACE-2 ekspresyonu en düşük düzeydedir (1). İn vitro çalışmalar glukokortikosteroidlerin SARS-CoV-2'nin hava yolu epitel hücrelerinde replikasyonunu, virüsün hücre içerisine girişi için kritik önemi olan ACE-2 ve TMPRSS2 genlerinin ekspresyonunu azalttıklarını göstermiştir. Astım tanısı olan ve inhale kortikosteroid kullanmakta olan hastalarda, özellikle yüksek dozlarda IKS kullanmakta olanlarda daha belirgin olmak üzere, IKS kullanmayanlara göre ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyon seviyeleri belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (6). Ayrıca bazı ön veriler siklesonidin SARS-CoV-2 RNA'sının in vitro replikasyonunu engellediğini (7) ve sitopatik aktivitesini inhibe ettiğini ileri sürmektedir (8). Siklesonidin hem esterleşmiş hem de ester olmayan türevleri NSP-15 ile etkileşime girerek SARS-CoV-2 viral genomunun replikasyonunu engelleyebilmektedir. Buradan yola çıkarak COVID-19 pnömonisi olan 3 hastaya siklesonid başlanmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (9). Bu molekül COVID-19 için potansiyel tedavi olarak dikkate alınabilecek önemli bir adaydır.

İKS'lerin erken dönem COVID-19'da etkili bir tedavi olup olmadığını değerlendirmek ve bu potansiyel koruyucu etkilerini araştırmak için planlanan bir çalışmada 146 hasta olağan COVID-19 tedavisi ile olağan tedavi+İKS (budesonid) olmak üzere iki kola randomize edilmiş. Budesonid tedavisi alan grupta göreceli risk azalması ($p=0.004$), ortalama iyileşme zamanı, 14. günde semptom varlığı ($p=0,003$) ve $>37,5^{\circ}\text{C}$ yüksek ateş olan gün oranı ($p=0,051$) anlamlı şekilde farklı bulunmuş. Yazarlar inhaler budesonidin erken başlanması acil tıbbi ihtiyaç duyma olasılığını, erken COVID-19 enfeksiyonundan sonra bakım ve iyileşme süresini azalttığını bildirmişler (10).

Yine KOAH'ta da IKS tedavisinin SARS-CoV-2 giriş reseptörü ACE-2'leri azalttığı invitro olarak gösterilmiştir (11-13).

Bu verilerle astımlı hastalarda SARS-COV-2'ye karşı bazı potansiyel koruyucu mekanizmalar hipotez edilmiştir. Tip 2 immün yanıt; eozinofil sayısı; mukusun aşırı üretilmesi ve astım tedavisi, sosyal mesafe; hijyen önlemleri ve yüz maskesi takma gibi astımla direkt ilgili olmayan davranışsal faktörlerle birlikte SARS-COV-2 enfeksiyonuna karşı bireysel duyarlılığı azaltmaya katkıda bulunur (14).

Lokal olarak etkili ve halihazırda elimizde olan inhale kortikosteroidler COVID-19'un seyri için çok umut verici bulunmaktadır (15). Bu nedenle astım hastaları IKS tedavilerine devam etmelidir. ACE reseptör ekspresyonunun ne ölçüde azalması ya da artmasının enfektivite ve klinik sonuçlara etkili olduğunu anlamak için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (16).

Sonuç olarak yapılan tüm çalışmalarda astımlı hastalarda ağır COVID-19 riski için pek çok faktör öne sürülmektedir: yaş, cinsiyet, etnisite, genetik faktörler, kullanılan tedavi (İKS), astım

ağırlığı, solunum fonksiyonları, astım kontrol düzeyi, fenotipi (tip II) ve komorbiditeler. Bu konuda net bir sonuç için çok daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir (17-19).

Bloom, 50 yaş üstü astım hastalarında son iki hafta IKS tedavisi altında olanların COVID-19 mortalitesinin belirgin düşük olduğunu göstermiş ve tedaviye devam edilmesinin önemini bir kez daha vurgulamıştır, IKS'ler solunum hastalıklarında atakları önlediği gibi COVID-19 için de koruyucu olacaktır şeklinde sonuçlandırmıştır (20). Astım ve allerji alanındaki uzlaşma raporları ARIA ve GINA da allerjik rinit ve astım hastalarına tedaviye devam etmelerini önemle vurgulamaktadır. Geleneksel astım tedavisi mutlaka IKS, içerir ve antiviral savunmayı artırarak ve inflamasyonu hafifleterek astımlıların koronavirüs enfeksiyonu risklerini azaltabilir (21,22).

Sonuç olarak yüksek doz KS ile hafif-orta ağırlıkta hasta grubunda anlamlı klinik sonuçlar sağlanamaz iken özellikle yüksek akımlı oksijen tedavisi gerektiren, P/F<300 olan hastalarda ortalama 250mg/gün 3 gün Sağlık Bakanlığı Rehberindeki gibi uygulamak fayda sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Shukla SC. ACE-2 expression in allergic airway disease may decrease the risk and severity of COVID-19. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;278(7):2637-40.
2. Halpin DM, Faner R, Sibila O, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? Lancet Respir Med 2020;8(5):436-8.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708-20.
4. Morais-Almeida M, Pité H, Aguiar R, et al. Asthma and the coronavirus disease 2019 pandemic: a literature review. Int Arch Allergy Immunol 2020; 181:680-8.
5. Aveyard P, Gao M, Lindson N, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. Lancet Respir Med. 2021 Apr 1; S2213-2600(21)00095-3.
6. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2020;202(1):83-90.
7. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. J Virol 2020;95(1): e01648-20.

8. Jeon S, Ko M, Lee J, et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. Antimicrob Agents Chemother 2020;64(7):e00819-20.
9. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami YT, et al. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. J Infect Chemother 2020; 26:625-32.
10. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 illness: a randomised controlled trial (STOIC Trial) Lancet Respir Med 2021. Available at: www.thelancet.com/respiratory Published online April 9, 2021.
11. Finney LJ, Glanville N, Farne H, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE-2 in COPD through suppression of type 2 Allergy Clin Immunol 2020; 2021 Feb;147(2):510-519.e5.
12. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary culture of human nasal and tracheal epithelial cells. Respir Investig. 2020 ;58(3):155-68.
13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY Nature 2020;584(20):435.
14. Liuzzo Scorpo M, Ferrante G, La Grutta S. An Overview of Asthma and COVID-19: Protective Factors Against SARS-COV-2 in Pediatric Patients. Front Pediatr. 2021 Apr 29; 9:661206.
15. Ho KS, Howel D, Rogers L, et al. Commentary on Eosinophilic inflammation, COVID-19, and asthma –are inhaled corticosteroids the missing link? Ann Allergy Asthma Immunol. 2021 May 8; S1081-1206(21)00347-1.
16. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids? 2020;202(1):8-10.
17. Choi YJ, Park J-Y, Lee HS, et al. Effect of Asthma and Asthma Medication on the Prognosis of Patients with COVID-19. Eur Respir J 2020; in press
18. Terry PD, Heidel ER, Rajiv D. Asthma in adult patients with COVID-19 prevalence and risk of severe disease. Am J Respir Crit Care Med 2021;203(7):893-905.
19. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. Eur Respir J 2020 May 7;55(5):2001009.

20. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK www.thelancet.com/respiratory Published online March 4, 2021
21. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. ARIA-MASK Study Group et al (2020) Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: an ARIA-EAACI statement. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.14302>
22. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available at: www.ginasthma.org

14. COVID-19 tedavisinde IL-1, IL-6 ve TNF- α Anti-sitokin monoklonal antikor kullanımı

Öğr. Gör. Dr. Deniz Kızıllırmak

*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Manisa
dr_dkizilirmak@yahoo.com*

Doç. Dr. Yavuz Havlucu

*Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Manisa
dyhavlucu@yahoo.com*



(Rehberin ilk basımında bu konuyu yazan Prof. Dr. Ahmet Kürşat Azkur, Doç. Dr. Dilek Azkur ve Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş'in katkılarına teşekkür ederiz. Önceki yazımına güncel bilgiler eklenerek düzenlenmiştir.)

COVID-19'da antisitokin tedaviler hangi moleküler mekanizmaları hedefler?

COVID-19 vakalarının çoğu hastalığı asemptomatik veya hafif/orta şiddette belirtiler göstererek geçirirken, bazı bireylerde ağır zatürreyi takiben sitokin ve eikosanoid fırtınası, ağır akciğer enfeksiyonu, çoklu organ yetmezliği ve yaygın/dissemine intravasküler koagülasyon gelişmektedir. Sitokin fırtınası; bağışıklık sisteminde immünoopatolojik bir etkiye yol açarak damar dışına kaçağa, koagülopatiye, birçok organda fonksiyon bozukluğuna ve ölüme neden olmaktadır. Sitokin fırtınasının başlıca sorumlu sitokinleri interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör (TNF)- α , çok sayıda proinflamatuvar kemokin ve interferon (IFN)- γ olarak sıralanabilir (1-3). Sitokin fırtınası ile eş zamanlı olarak eikosanoid fırtınası da patogeneizde yer alarak hastalığın seyrinde ağırlaştırıcı bir faktör olarak rol oynamaktadır (4). Bu zamana kadar COVID-19 tedavisi için yapılan çalışmalarda birçok ilaç araştırılmıştır. Literatüre göre en fazla denenmiş ve üzerinde durulan ilaçlar arasında hidroklorokin, azitromisin, tosilizumab, lopinavir, ritonavir, klorokin, favipiravir, ivermektin, ruksolitininib ve remdesivir görülmektedir (2-5). Anti-viral tedavilerin yanında özellikle ağır hastalarda kortikosteroidler (örn; deksametazon) ve IL-6

inhibitörleri (örn; tosilizumab, sarilumab ve siltuximab), IL-1 inhibitörleri (örn; anakinra, kanakinumab), IFN'ler (örn; IFN- α 2b), kinaz inhibitörleri (örn; ruksolitinib) gibi daha hedefe yönelik anti-inflamatuvar tedaviler ve diğer ilaçlar da klinik çalışmalarda denenmektedirler (6-10).

COVID-19'da en sık kullanılan antisitokin tedaviler hangileridir?

Monoklonal antikolar; günümüzde tanı, araştırma, koruma ve hastalıkların tedavisinde direkt veya indirekt olarak başarı ile kullanılmaktadır. COVID-19 geçiren hastaların bir kısmında gelişen makrofaj aktivasyon sendromu, sitokin fırtınası gibi klinik durumların tedavisinde IL-6, IL-1 ve TNF gibi sitokinlere karşı geliştirilen monoklonal antikoların etkinlikleri, güvenilirlikleri ve yan etki profilleri, birçok gözlemsel ve randomize kontrollü çalışma ile değerlendirilmektedir. Tosilizumab, membrana bağlı ve çözünür IL-6 reseptörüne özgül olarak bağlanarak IL-6'nın neden olacağı sinyal iletimini durdurmaktadır. Tosilizumab, romatolojide bazı artritlerin tedavisinde ve onkolojide immünoterapi sonrası gelişen sitokin fırtınası ile mücadelede başarılı bir şekilde kullanılmıştır (11). IL-1, endotel, kas hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilen bir pro-inflamatuvar sitokindir. Anakinra, IL-1'in dokuya vereceği zararın engellenmesi için geliştirilen insan IL-1 reseptör antagonist proteinidir. Anakinra romatoid artritli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (12, 13). COVID-19'da IL-1 β ve IL-6'nın düzeyinin artması ile C-reaktif protein (CRP) sentezi tetiklenmekte ve CRP artışının bir risk faktörü olarak COVID-19 şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (14).

Tosilizumab kullanımına ilişkin veriler

Tosilizumab tedavisini, ilk kez Xu ve arkadaşları COVID-19 geçiren 21 hastada kullanmışlardır. Tedavinin ilk dozu 4–8 mg/kg (tercih edilen doz 400 mg, maksimum doz 800 mg), 100 ml %0,9 serum fizyolojikle 1 saatten uzun sürede intravenöz infüzyon şeklinde verilmiş, hastaların 12 saat içinde ateşinin çıkması durumunda aynı doz tekrarlanmıştır (Tablo 1) (15). Tosilizumab tedavisi alan hastaların klinik belirtilerinde ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiş çeşitli parametrelerde düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Uygulamadan sonraki ilk gün tüm hastaların ateşi düşmüş ve ilk 5 gün içerisinde CRP düzeyinde (19 hastanın 16'sında, %84,2), lenfosit yüzdesinde (19 hastanın 10'unda, %52,6) ve bilgisayarlı tomografi bulgularında (21 hastanın 19'unda, %90,5) istatistiksel açıdan anlamlı değişim saptanmıştır. Çalışmada IL-6 seviyesinde bir azalma tespit edilmemiştir. Toplam 6279 hastanın dahil olduğu 23 çalışmanın sistematik bir derlemesi ve meta-analiziyle, tosilizumab kullanımının hastalar üzerinde etkisi değerlendirilmiştir. Tosilizumabın COVID-19 geçiren hastalarda ölüm oranlarını düşürdüğü ve mekanik ventilasyona olan ihtiyacı azalttığı rapor edilmiştir (16). Başka bir çalışmada ise CO-

VID-19 geçiren 1092 hastanın 186'sında tosilizumab (vücut ağırlığı <80 kg için 400 mg ve vücut ağırlığı >80 kg için 600 mg dozunda, intravenöz infüzyon, tek doz) kortikosteroid ile birlikte kullanılmıştır. Kısmi yanıt veren veya yanıtız 14 (%7.5) hastada 12. saatte 400-600 mg ikinci doz veya 24. saatte 400-600 mg üçüncü doz uygulanmış (Tablo 1). Tosilizumab verilen 186 hastanın 147'si (%79) yaşamış, 39 hasta (%21) hayatını kaybetmiştir. Çalışmaya alınan tüm vakalar değerlendirildiğinde tosilizumab tedavisine kortikosteroid eklenmesinin mortaliteyi azaltmada yararlı etkisi gösterilmiştir (17).

İspanya'da COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan 1229 hastadan oluşan geniş bir kohortta tosilizumab kullanımı ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu hastalardan 260'ına (%21) tosilizumab (ortanca toplam doz 600 mg (çeyrekler arası aralık [CAA], 600–800 mg) tedavisi verilmiştir (Tablo 1). Tosilizumab alan hastalar ile almayanlar kıyaslandığında, tosilizumab alanların yoğun bakıma yatış ve ölüm riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tosilizumab alan ve bazal CRP düzeyi >150 mg/L olan hastalarda bu bulgular ile CRP seviyesi ilişkili bulunmuş ancak bazal CRP düzeyi \leq 150 mg/L olan hastalarda ilişki saptanmamıştır (18). Galván-Román ve arkadaşları, COVID-19 geçiren ve tosilizumab (başlangıçta 8 mg/kg [maksimum 800 mg] intravenöz infüzyon ve 12 saat sonra ikinci bir infüzyon) alan hastaların invaziv mekanik ventilasyon ihtiyaçlarını ve klinik parametrelerindeki değişimleri araştırmışlardır (Tablo 1). Bu çalışmadaki hastaların ortanca yaşları 63 yıl (CAA, 54-71 yıl; yaş dağılımı 30-86 yıl) ve başvurudan önceki ortanca semptom süresi 6 gün (CAA, 4-7 gün) olarak saptanmıştır. Semptomların 11. gününden önce tosilizumab kullanılan hastalarda CRP ve prokalsitonin seviyelerinde hızlı bir düşüş ve D-dimer seviyelerinde hızlı bir azalma gözlenirken, PaO₂/FiO₂ seviyesinde düzelme gözlenmemiştir. Çalışmalarında bazal serum IL-6 seviyesinin 30 pg/ml'den yüksek olmasının ağır vakaları ayırt edebileceğini ve IL-6R inhibitör tedavisi için belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (19).

İtalya'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 geçiren 63 hastanın 34'üne tosilizumab intravenöz yolla 8 mg/kg olarak, 29'una ise subkutan yolla 324 mg uygulanmıştır. İntravenöz yolla tosilizumab verilen hastaların 25'ine aynı doz tekrar verilmiş, altı hastaya 162 mg subkutan yolla verilmiş. Subkutan yolla tosilizumab verilen hastaların 21'ine tekrar 162 mg subkutan yolla verilmiş (Tablo 1). İntravenöz veya subkutan tosilizumab alan hastaların tamamında 14. güne kadar D-dimer, CRP, ferritinde düşme ve lenfosit sayısı ile PaO₂/FiO₂'de artış belirlenmiştir. İki uygulama metodu kıyaslandığında, ölüm oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (20). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeni ile yoğun bakım ihtiyacı olan 764 hastanın 210'una tosilizumab ortanca 9 gün (CAA, 6–12 gün) içerisinde verilmiştir. 210 hastanın 206'sının (%98) 400 mg, ikisinin (%1) 8mg/kg ve diğer ikisinin (%1) ise diğer dozlarda tosilizumab aldığı bildirilmiştir. Bu hastaların 185'ine (%88) tek infüzyon ve 25'ine (%12) ise ikinci infüzyon yapılmıştır. Bu 210 hastanın 102'si, solunumsal

(n=57), kardiyak (n=21), enfeksiyöz (n=3), diğer sebepler (n=10) ve bilinmeyen (n=11) nedenlerden dolayı hayatını kaybetmiştir. COVID-19 geçiren hastalarda, tosilizumab tedavisi ile hastane ilişkili ölüm oranının azalması arasında ilişki saptanmıştır (21). Berardicurti ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde 22 çalışma dahil edilmiş ve sonuç olarak tosilizumab alan hastalardaki mortalite hızı tüm COVID-19 hastalarındaki mortaliteden düşük bulunmuştur (22).

İspanya'da yapılan çok merkezli kohort çalışmada tosilizumab tedavisi ile kortikosteroid tedavileri karşılaştırılmış. Çalışmada hastalar beş gruba ayrılmış; grup 1 tosilizumab, grup 2 orta-yüksek doz kortikosteroid, grup 3 pulse kortikosteroid, grup 4 kombine tedavi (tosilizumab ve kortikosteroid), grup 5 ise tedavi verilemeyen. Çalışmanın sonucunda tosilizumabın hiperinflamatuar hasta grubunda faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Bunun yanında pulse kortikosteroid alan grupta da sonuçların umut verici olduğu vurgulanmıştır (23).

Solunum desteği almayan ve hastanede yatan 131 hastayı içeren açık etiketli bir çalışmada, standart bakıma kıyasla tosilizumabın 28. gündeki mortaliteyi azaltmadığı ancak non-invaziv / invaziv solunum desteğine olan ihtiyacı veya 14. gündeki ölüm oranını azalttığı rapor edilmiştir (24). Stone ve arkadaşları, ağır COVID-19 geçiren entübe olmayan ancak yoğun inflamasyon bulguları olan 243 hastada tosilizumabın entübasyon veya entübasyon öncesi ölüm riskine olan etkilerini plasebo kontrollü randomize çift kör bir çalışmada ile değerlendirmişlerdir. Tek doz tosilizumab ile (8 mg/kg [maksimum 800 mg] intravenöz infüzyon) plasebo kıyaslandığında entübasyon veya entübasyon öncesi ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (%10.6'a karşı %12.5, hazard oranı 0.83, 95% güven aralığı 0.38-1.81) (Tablo1). Tosilizumab alan grupta 65 yaşından büyük daha fazla hasta olmasına karşın yaş ve diğer klinik özelliklere göre düzeltme yapıldıktan sonra bile hazard oranında anlamlı bir fark bulunmamıştır (25). İtalya'da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 126 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada PaO₂/FiO₂ oranı 200-300 arasında olan hastalar tosilizumab ve standart tedavi kollarına randomize edilmiş. Çalışma sonucunda tosilizumabın hastalık progresyonunu önlemede standart tedaviye üstünlüğü görülmemiştir (26). Imad ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta analizde 19 kohort ve 5 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş. Beş randomize kontrollü çalışmanın sonucunda tosilizumabın kısa dönem mortalite üzerine etkili olmadığı tespit edilmiştir. Bunun yanında kohort çalışmalarda mortalite oranı tosilizumab alan hastalarda düşük bulunmuştur. Tosilizumaba bağlı sekonder enfeksiyon veya yan etki bakımından bir fark tespit edilmemiştir (27).

Sepsis için geliştirilen tedavi rehberleri bazı durumlarda ağır COVID-19 geçiren hastaların tedavisinde göz önüne alınmaktadır. IL-6'nın rolü ve tedavinin patogenezi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için sepsis kaynaklı sitokin fırtınası, akut respiratuvar stres sendromu veya yanık hastalarındaki patolojik durumlar birbirleri ile kıyaslanmıştır. Kang ve arkadaşları, belirtilen patolojik durumların IL-6, IL-8, IL-10, monosit kemotaktik protein-1 ve pıhtılaşma süreci (kas-

kadı) aktivatör plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (coagulation cascade activator plasminogen activator inhibitor-1 [PAI-1]) seviyelerinde artış ile giden benzer bir örüntüye sahip olduğunu bulmuşlardır. Tosilizumab tedavisinin (tek doz 400 mg intravenöz yolla ve diğer anti-SARS-CoV-2 ilaçları ile kombinasyon halinde) ağır COVID-19 geçiren hastaların serumdaki PAI-1 seviyesini azalttığını gözlemlemişlerdir. Bunun neticesinde IL-6 trans-sinyallerinin PAI-1 yolu ile ortaya çıkan endotel hücre zararında önemli rol oynadıklarını öne sürmüşlerdir (28). COVID-19 geçiren hastalarda tosilizumab ile birlikte Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör inhibitörü (JAK-STAT) olan ruxolitinib kullanımının D-dimer, CRP, ferritin seviyelerinde azalmaya ve ateşte düşmeye neden olduğu görülmüştür (29).

Giamarellos-Bourboulis ve arkadaşları, COVID-19 geçiren hastalarda aşırı IL-6 üretiminin monositlerde HLA-DR ekspresyonu üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. İmmün disregülasyonu olan COVID-19 hastalarının plazmalarında bulunan CD14 pozitif monositlerin yüzeyindeki HLA-DR ekspresyonunun inhibe edildiğini gözlemlemişlerdir. Tosilizumab kullanımı sonrasında bu hastalarda mutlak lenfosit sayısında ve CD14 pozitif monositlerin yüzeyinde bulunan HLA-DR miktarında istatistiksel açıdan anlamlı değişim olduğunu rapor etmişlerdir (30). COVID-19 geçiren hastalarda lenfopeninin karakterize olduğu ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda CD3+CD8+ T hücre ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin önemli ölçüde düşük sitolitik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde izlenen COVID-19 hastalarında, IL-6 seviyesindeki artış ile birlikte NK hücrelerinin sitotoksik etkisi arasında ters korelasyon saptanmıştır. Tosilizumabın yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardaki bu ilişki üzerinde etkisi, tedaviden 72 saat sonra değerlendirilmiştir. Tosilizumab tedavisinin, CRP seviyesinde önemli derecede azalmaya, lenfosit sayısında artışa ve NK hücrelerinin granzim A ve perforin sentezlerinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir (31).

COVID-19'da tosilizumab kullanım endikasyonları / kontrendikasyonları nelerdir?

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 7 Kasım 2020 tarihinde yayımlanan COVID-19 tedavi rehberinde, makrofaj aktivasyon sendromu bulguları gelişmiş olan ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen makrofaj aktivasyon sendromu bulguları olan hastalarda endikasyon dışı ilaç talebi ile tosilizumab ya da anakinra kullanılması önerilmektedir. Rehberde makrofaj aktivasyon sendromu geliştiğini göstermede kullanılması önerilen klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir. Tanıya giderken hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının tedavi süreci içinde ardışık olarak değerlendirilmesi ve saatler ya da günler içerisinde gelişen değişimlerin izlenmesi ve tedavi kararının buna göre verilmesi vurgulanmıştır (32).

Tosilizumab kullanımının tercih edileceği hasta grubunun, yüksek risk faktörlere sahip olması, ağır veya kritik durumda olması ve artmış IL-6 seviyesine sahip olması gerektiği düşünülebilir.

Rubio-Rivas ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada COVID-19 tanısı konfirme edilen vakalarda tosilizumab tedavisi uygulanması için belirlenen kriterler şunlardır: PaO₂ (mmHg)/FiO₂(%) x100 <300 veya oksijen saturasyonu(%) /FiO₂ (%) x100 <315 olması ve şu kriterlerden en az ikisinin bulunması: ferritin>1000 ng/ml, CRP>100 mg/l, IL-6>70 ng/l, D-dimer >1000 mcg/l veya laktat dehidrojenaz >400 U/l (17).

Tosilizumab kullanılmasının önerilmediği durumlar ise; gebelik ve laktasyon dönemi, aktif hepatit B veya C enfeksiyonları, toplum kökenli zatürre, aktif akciğer tüberkülozu, HIV enfeksiyonu, bakteriyel ve mantar enfeksiyonları, nötropeni (<500/mm³), romatolojik-immün sistem ilişkili hastalıklar, daha önce immün sistemi baskılayan ilaç kullanmış bireyler (kortikosteroid-ler, anti-sitokin biyolojikler ve immünmodülatörler), alerji ve hipersensitivite varlığı olarak sıralanabilir (30-33). Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmelidir. Divertikülit öyküsü olan hastaların gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (32).

Tosilizumab tedavisinde zamanlama önemli midir?

Bir çalışmada tosilizumabın tedavide erken (entübasyon öncesinde veya entübasyondan sonraki 1 gün içinde verilen doz) ve geç verilmesi (entübasyondan bir gün sonra uygulanan doz) kıyaslanmıştır. Erken verilen hastalarda (n=37) geç verilen hastalara göre (n=44) anlamlı düzeyde daha düşük bir ölüm oranı gösterilmiştir (13.5% ve 68.2%, p <0.001). Tosilizumabı daha geç alan vakalarda ölüm oranının erken alanlara göre 18 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (34). Tosilizumab kullanımı ile ilgili birçok kriter tanımlanmasına rağmen, hala ilk dozun tam olarak verilme zamanı tartışmalıdır.

Tosilizumab kullanım dozu ve tedavi protokolü önerisi nedir?

T.C. Sağlık Bakanlığının yayımladığı rehberde, tosilizumabın 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg, nihai volüm 100 cc olacak şekilde izotonik sodyum klorür (%0.9) içerisine eklenerek 1 saatte intravenöz infüzyon yoluyla uygulanması önerilmiştir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında 12-24 saat içinde 200-400 mg doz tekrarı yapılabileceği belirtilmiştir. Makrofaj aktivasyon sendromu bulguları devam eden vakalarda doz tekrarı ve alternatif tedavi olasılıklarının romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarına danışılarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Tosilizumab tedavisi sonrasında, akut faz yanıtının takibi için serum amiloid A proteini ya da IL-6 düzeyi kullanılabilir ve tedavi etkinliğini değerlendirmede inflamasyon bulgularının (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.) yanı sıra mutlaka hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulgularının da dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (32).

Tosilizumabın subkutan yolla uygulanması ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır. İranda yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada 126 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastalara standart tedaviye ek olarak 100 kg'nın altındakilere 324 mg, 100 kg'nın üstündekilere 486 mg subkutan tosilizumab uygulanmıştır. Hastalar ciddi (n=86) ve kritik (n=40) olarak sınıflandırılmış. Her iki hasta grubunda mortalite azalmış ama bu azalma ciddi olan grupta daha fazla tespit edilmiş. Bu nedenle tosilizumabın solunum yetmezliğinin erken döneminde kullanılmasının daha faydalı olabileceği sonucuna da varılmış (35). Bir başka çalışmada ise intravenöz ve subkutan tosilizumabın etkinlikleri karşılaştırılmış. Amerikada yapılan bu çalışmaya toplam 125 hasta dahil edilmiş. Hastaların 65'ine tosilizumab intravenöz olarak uygulanırken 60'ına subkutan olarak uygulanmıştır. İntravenöz gruptaki hastaların %52'sinin solunumsal parametreleri iyileşirken subkutan uygulanan hastalarda bu oran %28'de kalmış (p = 0,01). Hastane mortalitesi karşılaştırıldığında ise intravenöz tosilizumab uygulanan hastalarda hastane mortalitesi %38, subkutan uygulananlarda ise %57 bulunmuş (p:0,04). Sitokin fırtınasında tosilizumabın intravenöz uygulamanın subkutan uygulamaya tercih edilmesi önerilmiştir (36).

Kritik olmayan COVID-19 hastalarında düşük doz tosilizumabın etkinliğini inceleyen faz II COVIDOSE klinik çalışmasına 32 hasta dahil edilmiş. Çalışmada tosilizumabın 40-200 mg arasındaki dozlarının etkinliği araştırılmış. Hastalar iki gruba ayrılmış (Grup A: CRP>75 mg/L ve mortalite için en az bir risk faktörü var; grup B: CRP<75 mg/L ve mortalite için risk faktörü yok). Grup A hastalarına ilk önce 200 mg ve sonrasında 120 mg tosilizumab uygulanırken grup B hastalarına ilk önce 80 mg ve sonrasında da 40 mg tosilizumab uygulanmıştır. Her iki grup hastada klinik ve laboratuvar bulgularında iyileşme gözlenmiştir (37).

Anakinra tedavisine ilişkin veriler

COVID-19 tedavisinde Anakinranın etki mekanizması nedir?

Glikolize olmamış insan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinranın, ağır COVID-19 hastalarında ortaya çıkan patogenezin tedavisinde kullanılması amaçlanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda bulunan inflamazom NLRP3'ün "activation of cytoplasmic NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3" aktivasyonunu sağlayarak, proinflamatuvar sitokinlerden IL-1β ve IL-18 üretimini tetikler, bu da COVID-19 hastalarında ağır semptomların oluşmasında rol oynar (1,2,38).

Anakinra ile ilgili klinik sonuçlar nelerdir?

Standart tedavi ile kıyaslandığında anakinra kullanımının mortalite riskini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (39). Cavalli ve arkadaşları, anakinra (yüksek doz: 5 mg/kg, günde iki kez, 1 saatten fazla intravenöz infüzyon) kullanımının COVID-19 geçiren hastalarda güvenli olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada subkutan yüksek dozların düşük dozlardan (100 mg/ doz, günde iki kez, subkutan) daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Yapılan bu gözlemlerde yüksek doz anakinra kullanımının COVID-19 hastalarında tolere edilebildiği bildirilmiştir (Tablo 1) (40). Iglesias-Julian ve arkadaşları, yüksek dozda subkutan anakinra (3 gün boyunca, 6 saatte bir 100 mg) verilen COVID-19 hastalarında CRP, IL-6, ferritin düzeylerinde önemli ölçüde düşüş saptamış ve herhangi bir yan etki görülmediğini rapor etmişlerdir (Tablo 1) (41). COVID-19 geçiren hastalarda erken dönemde yüksek doz intravenöz anakinra (14 gün boyunca günlük 400 mg intravenöz) kullanımının subkutan yoldan verilen tedaviye kıyasla (100 mg/günlük) daha etkin olduğu rapor edilmiştir (41). Langer-Gould ve arkadaşları, COVID-19 hastalarında tosilizumab (n=51) ve anakinra (n=41) tedavilerinin etkinliğini kıyaslamışlardır. PaO₂/FiO₂ oranındaki değişimin her iki grupta da benzer olduğunu fakat anakinra kullanan hastalarda ölüm oranının biraz daha az olduğunu rapor etmişlerdir (42).

COVID-19 geçiren ve anakinra (5 gün boyunca 300 mg günde tek doz, daha sonraki 2 gün 200 mg günde tek doz ve ardından 1 gün 100 mg günde tek doz, 2 saatten uzun sürede intravenöz infüzyon) kullanan hastaların, kontrol grubu ile kıyaslandığında oksijen ihtiyaçları önemli düzeyde azalmış ve klinik durumları daha iyiye gitmiştir. Balkhair ve arkadaşlarının oksijen ihtiyacı olan COVID-19 pnömonili hastalarda anakinranın etkinliğini araştırdığı prospektif çalışmaya 64 hasta dahil edilmiştir. Anakinra ile tedavi edilen grupta hastaların %31'inde mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşurken kontrol grubunda bu oran %75 olmuştur (p<0,001). Ayrıca anakinra alan hastalarda inflamatuvar belirteçlerde belirgin azalma görülmüştür (43). İtalya'da yapılan bir çalışmada COVID-19'a bağlı ARDS gelişiminde anakinranın etkinliği araştırılmıştır. Anakinra alan hastalarda 3 aylık sağkalım ve invaziv ventilasyonsuz geçen süre daha iyi bulunmuştur ve anakinra tedavisi iyi tolere edilmiştir (44). Anakinra tedavisinin vücut sıcaklığının ve CRP düzeyinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Tablo 1) (45). Anakinra (200 mg, intravenöz) kullanımının bakteriyel süper enfeksiyonun görülebilen ağır COVID-19 (n=3) hastalarında güvenli olduğu ve ferritin, CRP ve transaminazların düşmesine yol açtığı rapor edilmiştir (32). Day ve arkadaşları, farklı tedavi protokolleri ile verilen anakinra tedavisinin güvenli olarak akut lösemisi olan üç COVID-19 hastasında uygulandığını rapor etmişlerdir (33). Bir çalışmada anakinra alan COVID-19 geçiren hastaların hastanede kalma süreleri boyunca herhangi bir bakteriyel enfeksiyon ile karşılaşmadığı gözlenmiştir (46).

Anakinra ve metilprednizolon kombinasyonu ile ilgili kanıt düzeyi oldukça zayıf olmakla birlikte yakın zamanda İtalya'da yapılmış tek merkezli, ileriye dönük 120 olgu içeren bir gözlem

çalışmasında ağır covid pnömonisi olan hastalar arasında anakinra+metilprednizolon kombinasyonu verilen grupta, kontrol grubuna göre mortalitede anlamlı düşüklük olduğu bildirilmekle beraber kontrol grubunda tek başına anakinra veya tek başına metilprednizolon kullanan hastalar olmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak belirtilmiştir (47).

Khan ve arkadaşlarının yapmış olduğu meta analizde anakinranın COVID-19'da kullanımıyla ilgili verilerin yetersiz olduğu, yeni özellikle randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (48). İspanya'da yapılan retrospektif, karşılaştırmalı bir çalışmada tosilizumab tedavisi başarısız olmuş hastalarda anakinranın etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada tosilizumab dirençli 20 hastaya anakinra uygulanmış ve tosilizumab almış 20 hastada kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hastane mortalitesi anakinra grubunda %55, kontrol grubunda %45 olarak bulunmuştur. 7, 14 ve 21. günlerdeki klinik iyileşme açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır (49).

Anakinra hangi durumda tercih edilmelidir? Kullanım protokolü ne olmalıdır?

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 7 Kasım 2020 tarihinde yayımlanan COVID-19 tedavi rehberinde, makrofaj aktivasyon sendromu bulguları gelişen hastalarda endikasyon dışı ilaç talebi ile anakinra kullanılması önerilmektedir. Rehberde kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları ile daha güvenli bir tedavi olanağı sunabileceği belirtilmiştir (Tablo 1). Tedaviye yanıt veren hastalarda günlük dozun azaltılabileceği, ihtiyaca göre gereken dozda kullanımına devam edilebileceği ve akut faz yanıtının takibinde CRP'nin kullanılabilmesi önerilmiştir. COVID-19 geçiren hastaların tedavisinde kullanımı sırasında karaciğer enzimlerinde yükselme, bakteriyemi ve tromboembolik olayların geliştiği bildirilmiştir (40, 46).

COVID-19'da kullanılan diğer antisitokin tedaviler nelerdir?

Kanakinumab

IL-1β'ya karşı bir insan anti-IL-1β monoklonal antikoru olan kanakinumab da ağır COVID-19'da denenmiştir. Monteagudo ve arkadaşları, kanakinumabın tosilizumab ile benzer etkileme sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (50). Landi ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kohort çalışmada kanakinumab ile tedavi edilen 88 hasta 30 gün boyunca takip edilmiş. Kanakinumab uygulanan hastaların PaO₂/FiO₂ oranı başlangıçta 160 iken 7 gün sonunda 237'ye yükselmiş. Bunun yanında tedavinin yedinci gününde lenfosit sayısında artış ve CRP'de anlamlı düşüş izlenmiş. Tedavi verilen hastaların %13,6'sında ölüm görülmüş (51). Orta ve ağır şiddetli COVID-19 pnömonisinde kanakinumabın etkinliğinin araştırıldığı kohort çalışmada kanaki-

numabın etkinliği standart tedavi ile karşılaştırılmış. Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 17'si kanakinumab grubunda takip edilmiş ve bu gruptaki hastaların takiplerinde oksijenasyonda belirgin ve kalıcı iyileşme gözlenmiş (52). COVID-19 geçiren 30 hastanın yarısına 300 mg ve diğer yarısına ise 600 mg kanakinumab verilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kanakinumab alan grupta COVID-19 hastalarında meydana gelen kardiyak disfonksiyonda ve solunum yetmezliğinde azalma görüldüğü rapor edilmiştir (Tablo 1) (53). Retrospektif bir çalışmada, kanakinumab tedavisi alan (300 mg, tek doz, subkutan yolla) 10 COVID-19 hastasında lokal veya sistemik herhangi bir yan etki görülmediği ve bu hastaların CRP düzeylerinde düşüş ile oksijenizasyonda önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1) (54).

TNF inhibitörleri

TNF inhibitörleri; monoklonal antikolar (infiximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) veya çözünebilir TNF reseptör füzyon proteinleri (etanercept, pegsunercept) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. İnfiximab, adalimumab, certolizumab, golimumab, etanercept Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesinden (FDA) onay almış olup, romatoid artrit, psöriasis ve psöriatik artrit, ankilozan spondilit, crohn hastalığı ve ülseratif kolit, juvenil idiyopatik artrit, enfeksiyöz olmayan üveit gibi birçok hastalığın tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Bu hastalıklarda aşırı miktarda üretilen TNF, bu tür hastalıkların kontrol altına alınmasını engelleyen negatif bir faktördür. Giamarellou-Bourboulis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada COVID-19 hastalarının serum TNF- α düzeylerini hastalığın üç farklı immünolojik evresinde değerlendirmişler ve TNF- α konsantrasyonunda bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir (30).

Başka bir çalışmada TNF- α serum konsantrasyonunun ağır COVID-19 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (55). Anti-TNF tedavisinin yüksek risk grubunda olan ve COVID-19 geçiren yaşlı hastalarda kullanılabileceği speküle edilmiştir (56). TNF inhibitörlerinin COVID-19 geçiren hastalar üzerine olan etkileri ile ilgili araştırmalar zaman içinde artmaktadır.

Crohn hastalığı olan ve idame tedavi amacıyla her hafta düzenli olarak adalimumab 40 mg ile metotreksat 12,5 mg kullanan 60 yaşında kadın bir hastada COVID-19'un beklenenden daha hafif bir klinik tabloya neden olduğu bildirilmiş ve anti TNF ve immünomodülatör tedavinin COVID-19'da ortaya çıkan aşırı immün cevabı etkileyerek hastalığın şiddetini azalttığı düşünülmüştür (Tablo 1) (57). Başka bir olgu sunumunda spondiloartrit nedeniyle düzenli olarak etanercept (50 mg, subkutan, haftalık) ve metotreksat tedavisi alan 60 yaşındaki erkek bir hastanın SARS-CoV-2 ile enfekte olduktan sonra hafif hastalık tablosu gösterdiği bildirilmiş. Viral enfeksiyon öncesi TNF- α inhibitörü tedavisi almanın ağır COVID-19 kliniğine neden olmadığı gözlenmiştir (58). Ülseratif kolit nedeniyle infiximab tedavisi alan 18 yaşında bir hastanın

COVID-19 geçirdiği tespit edilmiş ve hafif klinik seyir gösteren hastada anti-TNF tedavisinin COVID-19'u şiddetlendirmede kanısına varılmıştır (59). Stallmach ve arkadaşları, infiximab tedavisi (5 mg/kg) alan ve SARS-CoV-2 ile enfekte 7 hastanın kanında IL-6, CRP, LDH düzeylerinde hızlı bir düşüş saptandığını ve yedi hastanın altısında klinik iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir (Tablo 1) (60). Bu durum COVID-19 geçiren hastalarda anti-TNF tedavisinin, dolaylı olarak immün sistemin aşırı cevabını azalttığını düşündürmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan ve COVID-19 geçiren vakaların kaydedildiği uluslararası bir veritabanı olan SECURE-IBD'ye (Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion) 16 Kasım 2020 tarihi itibarıyla 3075 hasta bildirim yapılmıştır. Bu hastaların 985'i sadece TNF inhibitörleri ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların %86.9'u (n=856) ayaktan takip edilmiş, %13.0'ü (n=129) hastaneye yatırılmış, %2'sinin (n=16) yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve ölüm oranı %0,4 (n=4) olarak bildirilmiştir (61).

İtalya ve Fransa'da inflamatuvar bağırsak hastalığı olan 6000 hastanın 15'inde COVID-19 tespit edilmiştir. Yaş aralığı 26 ile 61 yıl arasında değişen bu hastaların 6'sında infiximab, 2'sinde adalimumab diğer hastalarda ise vedolizumab, ustekinumab, steroid, guselkumab ve mesalamine kullanılmıştır. Bu hastalarda yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm gözlenmemiştir (62). Ateş, göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayetleriyle hastaneye başvuran ve crohn hastalığı tedavisi için adalimumab (iki haftada bir, subkutan 40 mg) ve mesalazine (3g/gün) alan ve COVID-19 geçirdiği tespit edilen bir hastada, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP normal olarak saptanırken, hastanın oksijen desteğine ihtiyaç duyduğu fakat ateş ve göğüs ağrısı şikayetlerinin 24 saat içinde iyileşme gösterdiği rapor edilmiştir (Tablo 1) (63).

Gianfrancesco ve arkadaşları, romatoid artrit nedeniyle anti-TNF tedavisi alan hastaların, COVID-19 nedeni ile hastaneye yatma oranlarının (odds oranı: 0.40, %95 güven aralığı: 0.19-0.81) düşük olduğunu rapor etmişlerdir (64). Başka bir derlemede romatolojik hastalığı ve COVID-19 olan hastalarla genel popülasyondaki COVID-19 hastaları karşılaştırılmış. 26 gözlemsel çalışmanın (yaklaşık 2000 hasta) dahil edildiği bu derlemede COVID-19 riskinin romatolojik hastalığı olanlarda genel popülasyona göre yüksek olduğu tespit edilmiş. (OR=1.53, CI:1.24-1.88, p=0,000). Buna karşın hospitalizasyon, ciddi klinik seyir her iki hasta grubunda benzer bulunmuş (hospitalizasyon OR=1.36, CI:0.81-2.29, p=0,247; yoğun bakıma yatış OR=1.94, CI:0.88-4.27, p=0,098; mortalite OR=1.29, CI:0.84-1.97, p=0,248). Hipertansiyon ve akciğer hastalığı varlığı artmış hospitalizasyon riski ile ilişkili iken anti-TNF ilaç kullanımı hospitalizasyon riskinde azalma ile ilişkili bulunmuş (65). Adalimumab (iki haftada bir, 40 mg) ile tedavi edilen bir crohn hastasında COVID-19'un neden olduğu akut böbrek hasarı tespit edilmiştir. Bu kişide hipoalbuminemi, albuminüri ve hiperkolesterolemi ile nefrotik sendrom tespit edilmiştir. Böbrek biyopsisinde endotelial ve tübüler epitel hücrelerin sitoplazmasında SARS-CoV-2 virüsü saptanmıştır (Tablo 1) (66).

Barisitininib

Romatoloji hastalarını tedavi etmek için kullanılan bir JAK1 ve JAK2 inhibitörü olan barisitininib, viral endositoza neden olan SARS-CoV-2'nin AP2 ile ilişkili protein kinaz 1 (AAK1) proteinine ve siklin G ile ilişkili kinaza bağlanır (67-68). Bu şekilde viral endositozisin yanında IL-6 ve INF gamayı azaltarak sitokin fırtınasının kontrolünde etki gösterir (69-70).

Cantini ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif gözlemsel çalışmasına COVID -19 nedeni orta şiddetli pnömonisi olan 113 hasta dahil edilmiş. Barisitininib uygulandığı hastalarda mortalite ve yoğun bakım yatışı azalmasının yanında nazofarenjial sürüntü örneklerinde anti viral etkinliği de gösterilmiş (71). Viral replikasyon üzerindeki etki mekanizmasıyla enfeksiyonun erken dönemlerinde daha etkili olabileceğini savunan çalışmalarda mevcuttur (72). Bu bulgulara karşın barisitininibin COVID-19'da kullanımı için henüz erken olduğu vurgulanmaktadır ve bunun için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, COVID-19'da tekli antisitokin tedavilerin faydasının olup olmadığı tartışılmakla birlikte sitokin fırtınasında birçok sitokinin rol alması, kombine tedavilerin etkisinin klinik açıdan daha iyi olabileceğini düşündürmektedir (73). Bu yazıda belirtilen çalışmalarda, COVID-19 geçiren hastalarında anti-sitokin monoklonal antikorları birçok antiviral ve diğer gruptaki ilaçlar ile birlikte kullanılmıştır. Tosilizumab haricinde diğer anti-sitokin tedavilerin kullanıldığı çalışmalarda bildirilen vaka sayılarının az olduğu ve doz uygulamalarında farklılıklar olduğu görülmektedir (Tablo 1).

Klinik deneyimlerimiz tosilizumabın kortikosteroid ile beraber uygulanmasının yoğun bakıma gidişi ve invaziv mekanik ventilasyon riskini azaltmada daha etkili olduğu yönündedir.

Anti-IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi anti-sitokin tedavilerin ikili üçlü kombinasyonlarının daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bu tedavilerin başlama zamanının belirlenmesinde hastaların kritik bir eşiğe gelmeden erken dönemde kullanımının önemi ortaya çıkmaktadır. Burada ise ilaç maliyetleri ve hastanın klinik durumunun yanı sıra, prognozu değerlendirecek laboratuvar parametrelerinin yüksek risk faktörü olarak kullanılması önemlidir (Tablo 2). Antisitokin tedavi için genel öneriler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 1. COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı monoklonal anti-sitokin antikorlar.

| Etken Madde / Etki mekanizması / Tahmini yarılanma ömrü* | Biyolojik Doz (Başlangıç-İdame) ve verilme yolu |
|---|--|
| Tosilizumab / IL-6 reseptörü monoklonal antikoru / 7-14 gün | 1) İlk doz 4-8 mg/kg (tercih edilen doz 400 mg, maksimum doz 800 mg), 100 ml %0,9 serum fizyolojikle 1 saatten uzun sürede intravenöz infüzyon, 12 saat içinde hastanın ateşinin çıkması durumunda aynı dozun tekrarı (15) 2) Vücut ağırlığı <80 kg için 400 mg veya vücut ağırlığı >80kg için 600 mg dozunda intravenöz infüzyon, tek doz (kısmi yanıt veren veya yanıtız hastalarda 12. saatte 400-600 mg ikinci doz ve 24. saatte 400-600 mg üçüncü doz) (17) 3) Ortanca toplam doz 600 mg (çeyrekler arası aralık [CAA], 600-800 mg) (18) 4. Başlangıçta 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz infüzyon ve 12 saat sonra ikinci bir infüzyon (19) 5) İntravenöz yolla 8 mg/kg veya subkutan yolla 324 mg (İntravenöz yolla ilaç verilen hastaların çoğunda tekrar aynı doz tekrarlanmış veya subkutan yolla 162 mg verilmiş. Subkutan yolla verilen hastaların çoğuna ilaç tekrar subkutan yolla 162 mg verilmiş) (20) 6) Tek doz tosilizumab 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz infüzyon (23) 7) Başlangıçta 8 mg/kg (maksimum 800 mg) tosilizumab nihai volüm 100 cc olacak şekilde izotonik sodyum klorür (%0.9) içeresine eklenerek 1 saatte intravenöz infüzyon yoluyla verilir (ilk doz 400 mg olarak yapıldığında 12-24 saat içinde 200-400 mg doz tekrarı yapılabilir) (36) |

| | |
|--|--|
| Anakinra / Rekombinant IL-1 reseptör antagonisti / 3-28 saat | 1) Bulguların şiddetine göre: Günde 1-2 kez 100 mg deri altına uygulamadan, günde 3-4 kez 200 mg intravenöz uygulamaya kadar değişen dozlarda (36) 2) 14 gün boyunca günlük 400 mg intravenöz infüzyon (39) 3) 5 mg/kg, günde iki kez 1 saatten fazla intravenöz infüzyon (41) 4) 100 mg/doz, günde iki kez 3 gün boyunca, 6 saatte bir 100 mg subkutan yolla (42) 5) 5 gün boyunca 300 mg günde tek doz, daha sonraki 2 gün 200 mg günde tek doz, ardından 1 gün 100 mg günde tek doz, intravenöz infüzyon (44) |
| Kanakinumab / Anti-IL1-β monoklonal antikoru / Ortanca 26 gün | 1) 300 mg / 600 mg subkutan yolla (47) 2) 300 mg, tek doz, subkutan yolla (48) |
| İnfliximab / Kimerik (insan/fare) monoklonal IgG1 antikoru / 8-10 gün | 1) Haftada bir, 40 mg subkutan yolla (54) |
| Adalimumab / Rekombinant anti TNF-α monoklonal IgG1 antikoru / 10-13 gün | 1) Haftada bir, 40 mg subkutan yolla (51, 57) 2) İki haftada bir, 40 mg subkutan yolla (59) |

*Yarılma ömürleri verilmiş dozuna ve miktarına göre değişiklik gösterebilir

Tablo 2. Makrofaj aktivasyon sendromu geliştiğini göstermede dikkat edilecek yardımcı bulgular (36)

| |
|--|
| 1. Devam eden dirençli ateş |
| 2. CRP düzeyinin devamlı yüksek seyretmesi ya da giderek artması |
| 3. Ferritin düzeyinin normalin üstüne çıkması ve giderek artması (>700 µg/L) |
| 4. D-dimer yüksekliği |
| 5. Lenfopeni, trombositopeni ve nötrofil |
| 6. Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) bozulma |
| 7. Hipofibrinojenemi (geç dönemde görülebilir) |
| 8. Trigliserid artışı ve organomegali (gelişmeyebilir) |
| 9. Eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığına gösterilmesi (kültürlerde üreme olmaması ve prokalsitonin düzeyinin normal olmasıyla) |

Tablo 3. COVID-19'da anti-sitokin tedavisi için bazı öneriler.

| |
|---|
| 1. Erken dönemde başlamak |
| 2. Çoklu anti-sitokin tedavi |
| 3. Dekametazonun zamanında başlanması |
| 4. Eikosanoid fırtınasının göz ardı edilmemesi ve erken kontrolü |
| 5. Sitokin fırtınası ve inflamazom aktivasyonu gibi faktörlerin kontrolü (örneğin yoğun öksürüğün destek tedavisi ile kontrol edilmesi) |
| 6. Yaygın/dissemine intravasküler koagülasyonun önlenmesi |
| 7. Tedaviye başlanırken çeşitli klinik parametreler (Örneğin CRP, prokalsitonin, ferritin IL-6 seviyesi vd.) dikkate alınmalı |
| 8. Daha geniş vaka sayıları ve kontrol gruplarını içeren çalışmalar yapılmalı |

Kaynaklar

1. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75:1564-81.
2. Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *Allergy* 2020;75(10):2503-41.
3. Zhang JJ, Cao YY, Tan G, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* 2021 Feb;76(2):533-50.
4. Hammock BD, Wang W, Gilligan MM, et al. Eicosanoids: The Overlooked storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Am J Pathol* 2020;190:1782-8.
5. Nasrallah AA, Farran SH, Nasrallah ZA, et al. A large number of COVID-19 interventional clinical trials were registered soon after the pandemic onset: a descriptive analysis. *J Clin Epidemiol* 2020;125:170-8.
6. Cantini F, Goletti D, Petrone L, et al. Immune therapy, or antiviral therapy, or both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs* 2020;80(18):1929-46.
7. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Res.* 2020;286:198070.
8. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmaco-immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs* 2020;80:1267-92.

9. Takahashi T, Luzum JA, Nicol MR, et al. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies. *NPJ Genom Med* 2020;5:35.
10. NIH. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/>.
11. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:57-70.
12. Bhattacharyya R, Iyer P, Phua GC, et al. The interplay between coagulation and inflammation pathways in COVID-19-Associated Respiratory Failure: A Narrative Review. *Pulm Ther* 2020;6(2):215-31.
13. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:984-1010.
14. Gao Y, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy* 2021;76(2):428-55.
15. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:10970-5.
16. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(3):1620-30.
17. Rubio-Rivas M, Ronda M, Padulles A, et al. Beneficial effect of corticosteroids in preventing mortality in patients receiving tocilizumab to treat severe COVID-19 illness. *Int J Infect Dis* 2020;101:290-7.
18. Martinez-Sanz J, Muriel A, Ron R, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(2):238-43.
19. Galvan-Roman JM, Rodriguez-Garcia SC, Roy-Vallejo E, et al. IL-6 serum levels predict severity and response to Tocilizumab in COVID-19: an observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(1):72-80.e8.
20. Sciascia S, Apra F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:529-32.
21. Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e603-e12.
22. Berardicurti O, Ruscitti P, Ursini F, et al. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:1247-54.
23. Rodriguez-Bano J, Pachon J, Carratala J, et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroid for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbial Infect* 2021;27:244-52.
24. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):32-40.
25. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383(24):2333-44.
26. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *JAMA Intern Med* 2021;18(1):24-31.
27. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damraj M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol and Infect* 2021;27:215-27.
28. Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:22351-6.
29. Portsmouth S, Tran Nguyen TN, Beacham E, et al. Combined IL-6 and JAK-STAT inhibition therapy in COVID-19 related sHLH, potential game changer. *Br J Haematol* 2020;190(4):525-8.
30. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020;27:992-1000 e3.
31. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest* 2020;130:4694-703.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, 07 Kasım 2020. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>.
33. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients

with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370(6515):eabd4585.

34. Petrak RM, Skorodin NC, Van Hise NW, et al. Tocilizumab as a therapeutic agent for critically ill patients infected with SARS-CoV-2. *CI Transl Sci.* 2020 Sep 12. doi: 10.1111/cts.12894. in *Transl Sci.* 2020.

35. Melekzadeh R, Abedini A, Mohsenpour B, et al. Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *International Immunopharmacology* 2020;89:1-11.

36. Kaminski MA, Sunny S, Balabayova K, et al. Tocilizumab therapy for COVID-19: A comparison of subcutaneous and intravenous therapies. *Internat J of Infect Dis* 2020;101:59-64.

37. Strohbehn GW, Heiss BL, Rouhani SJ, et al. COVIDOSE: A phase II clinical trial of low-dose tocilizumab in the treatment of non critical COVID-19 pneumonia. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(3):688-96.

38. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:213-5.

39. Putman M, Chock YPE, Tam H, et al. Antirheumatic disease therapies for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2020;10.1002/art.41469.

40. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e325-e31.

41. Iglesias-Julian E, Lopez-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun* 2020;115:102537.

42. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis* 2020;99:291-7.

43. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *International J of Infect Dis* 2021;103:288-96.

44. Franzetti M, Forastieri A, Borsa N, et al. IL-1 receptor antagonist anakinra in the treatment of COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A retrospective, observational study. *The J of Immunol* 2021;206:1569-75.

45. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(32):18951-3.

46. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e393-e400.

47. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(2): 561–566.e4.

48. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax* 2021;0:1-13.

49. De la Calle C, Lopez-medrano F, Pablos JL, et al. Effectiveness of anakinra for tocilizumab-refractory severe COVID-19: A single-centre retrospective comparative study. *International J of Infect Dis* 2021;105:319-25.

50. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:276-82.

51. Landi L, Ravaglia C, Russo E, et al. Blockage of interleukin-1beta with canakinumab in patients with Covid-19. *Scientific Reports* 2020;10:21775.

52. Katia F, Myriam DF, Ucciferri C, et al. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia. *Immun Inflamm Dis* 2021;9:399-405.

53. Sheng CC, Sahoo D, Dugar S, et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). *Clin Cardiol* 2020;43(10):1055-63.

54. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e457-ee8.

55. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620-9.

56. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 2020;395:1407-9.

57. Okeke F, Mone A, Swaminath A. The course of SARS-COV2 Infection was not severe in a Crohn's patient who administered maintenance anti-TNF therapy overlapping the

early pre-symptomatic period of infection. *Antibodies (Basel)* 2020;9(3):42.

58. Duret PM, Sebbag E, Mallick A, et al. Recovery from COVID-19 in a patient with spondyloarthritis treated with TNF-alpha inhibitor etanercept. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1251-2.

59. Abdullah A, Neurath MF, Atreya R. Mild COVID-19 symptoms in an infliximab-treated ulcerative colitis patient: can ongoing anti-TNF therapy protect against the viral hyperinflammatory response and avoid aggravated outcomes? *Visc Med* 2020;36:338-42.

60. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, et al. Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure-a cautionary case series. *Crit Care* 2020;24(1):444.

61. Brenner EJ UR, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD Database Public Data Update. 2020. Erişim adresi: <https://covidibd.org>.

62. Allocca M, Fiorino G, Zallot C, et al. Incidence and patterns of COVID-19 among inflammatory bowel disease patients from the Nancy and Milan Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2134-5.

63. Tursi A, Angarano G, Monno L, et al. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut* 2020;69:1364-5.

64. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79:859-66.

65. Wang Q, Liu J, Shao R, et al. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic disease compared with the general population: a systemic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2021;41(5):851-61

66. Lenti MV, Gregorini M, Borrelli de Andreis F, et al. Acute kidney injury caused by COVID-19 in a patient with Crohn's disease treated with adalimumab. *J Clin Pathol* 2020. doi:10.1136/jclinpath-2020-206912.

67. Sorrell FJ, Szklarz M, Abdul Azeez KR, et al. Family-wide structural analysis of human numb-associated protein kinases. *Structure* 2016;24(3):401-11.

68. Mesa RA. Ruxolitinib, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor for the treatment of myeloproliferative neoplasms and psoriasis. *IDrugs* 2010;13(6):394-403.

69. Jamilloux Y, Jammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2019 Nov;18(11):102390.

70. Ferguson F, Gray N. Kinase inhibitors: the road ahead. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(17):357-77.

71. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect* 2020;81(4):647-79.

72. Borden E, Sen G, Uze G, et al. Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6(12):975-90.

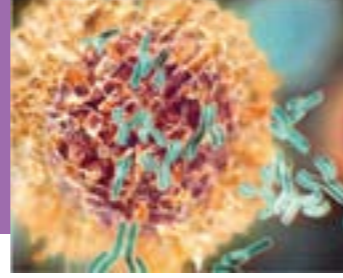
15. COVID-19 profilaksisinde ve tedavisinde virüse spesifik monoklonal antikorlar

Prof. Dr. Haluk Barbaros Oral

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa
oralb@uludag.edu.tr

Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş

İsviçre Alerji ve Astım Araştırma Enstitüsü (SIAF), Zürih Üniversitesi
akdisac@siaf.uzh.ch



COVID-19 pandemisi yüzyılın en büyük toplum sağlığı problemidir ve tıp çevrelerinin şu andaki birinci önceliği SARS-CoV-2 koronavirüsü ile mücadele için etkin koruyucu ve tedavi edici yaklaşımları geliştirmektir. SARS-CoV-2'ye maruz kalanlarda veya enfeksiyonu geçirenlerde gelişen bağışıklık yanıtının sağlayacağı koruyuculuğun derecesi ve süresi halen tartışılan konulardan biridir. Bu tip enfeksiyonlara bağışıklık yanıtın en önemli kollarından biri virüsü tanıyan antikorların gelişmesidir. Virüsün diken (spike) proteinini tanıyan ve bağlanan antikorlar onun insan hücrelerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (Angiotensin-Converting Enzyme-2; ACE-2) reseptörüne bağlanmasını bloke eder. Virüsün diken proteini ile ACE-2 arasındaki etkileşim, koronavirüsün insan hücrelerine girmesini sağlayan sürecin bir parçasıdır. Diken proteinin reseptöre bağlanmasını engelleyerek enfeksiyonu önleyebilen bu antikolara nötralize edici antikorlar adı verilmektedir (1,2). Bunların başında monoklonal antikorlar gelir. Virüsün hücreleri enfekte ettiği transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2), CD147 ve CD26 gibi diğer reseptörlere de bağlanması ve kültürlerde veya in vivo modellerde virüsün direkt olarak öldürülebilmesi nötralize edilmesinde önemli diğer mekanizmalardır (2,3).

COVID-19 geçirip iyileşen kişilerden alınan plazmaların diğer hastalara transfüzyonu, tedavi için en erken kullanıma giren yaklaşımlardan biridir. Konvalesan plazma tedavisi adı verilen bu tedavi yöntemi etkin ilaçlar ve aşılardan geliştirilene kadar pasif bağışıklama yoluyla önemli bir koruma ve tedavi seçeneği olma özelliği taşımaktadır. Konvalesan plazma tedavisi yaklaşımına göre daha yüksek teknolojiye yaklaşım COVID-19 geçiren kişilerin kanından elde edilen antikor üreten B hücrelerin manipüle edilmesidir. Bunların başında monoklonal antikorlar (MoAb) gelir.

Monoklonal antikor nedir?

Monoklonal antikor üretim tekniği 1975 yılında George Köhler ve Cesar Milstein tarafından keşfedilmiştir (4). Bu keşif temel biyolojik araştırmalar ve klinik tıba çok büyük katkılar sağlamıştır. Monoklonal antikorlar günümüzde tıbbın her alanında tanı ve tedavi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Monoklonal antikorların bilime ve klinik tıbbi uygulamalara katkısı keşfinden 9 yıl sonra takdir görmüş, Köhler ve Milstein 1984 yılında Nobel Tıp Ödülüne layık görülmüştür (5).

Monoklonal antikorların üretimi, her bir B hücresinin ayrı özgün bir antikor üretmesi prensibine dayanmaktadır. Kaliteli (örneğin antijene yüksek afinite ile bağlanan) antikor üreten bir B hücresinin klonu genişletilerek MoAb adı verilen tek bir antijenik determinanta (epitop) özgül antikorlar üretilerek kullanılabilir. Bu antikorlar iyileşmiş hastaların B hücre repertuarlarından klonlanabilir ya da laboratuvar ortamında genetik mühendislik yoluyla üretilebilirler (6, 7).

SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen monoklonal antikorlar virüsün hangi bölgelerini hedeflemektedir?

Virüslere karşı geliştirilen MoAb'lar hedefledikleri yere göre 2 ana grupta sınıflanabilir:

1. Virüs yapısını veya konağın reseptörlerini hedefleyerek virüs yapışmasını veya girişini engelleyen antikorlar,
2. Virüs replikasyonu ve transkripsiyonu ile etkileşen antikorlar (8).

SARS-Cov-2' ye karşı MoAb geliştirmede ilk ve en sıklıkla hedeflenen yapılar virüs yüzeyinde yer alan diken (S) proteinleridir (9). SARS-CoV-2 virüsünün S proteininin S1 alt ünitesinde yer alan reseptör bağlayan domeinin (RBD) ACE-2 ile bağlanması sonucu enfeksiyon başlar. Bu nedenle, S proteinleri konak bağışıklık yanıtının gelişmesinden sorumlu olan en antijenik bölüm olarak nitelendirilmektedir (10). SARS-CoV ile SARS-CoV-2 arasındaki homoloji nedeniyle başlangıçta SARS-CoV antikorlarının SARS-CoV-2'ye karşı çapraz reaktivite göstermesi beklenmiştir. Fakat bununla ilgili çelişkiler devam etmektedir. Çünkü SARS-Cov-2'de SARS-Cov'dan farklı olarak bazı oldukça korunmuş bölgeler bulunmaktadır. Örneğin, SARS-Cov-2 RBD bölgesinin c-terminal kısmı SARS-CoV'unkinden oldukça farklıdır. Ayrıca, SARS-Cov-2'nin S1 ve S1 alt üniteleri arasında bulunan furin kesim bölgesi SARS-CoV'da bulunmamaktadır. Bu farklılıklar her iki virüsün de ACE-2 reseptörü ile etkileşme yeteneğini etkilemese de gelişen antikorların virüsü nötralize etme kapasitesinde farklılıklar olmaktadır (11-13). Nitekim iki virüse ait epitoplara ilişkin bilişimsel tabanlı analizi, SARS-Cov-2 dikenine ait epitoplara ilişkin %85,3'ünün

SARS-CoV'ununkinden değişik olduğunu göstermiştir (14). Bugüne kadar yapılan çalışmalar SARS-CoV'a karşı geliştirilen yaklaşık 25 farklı monoklonal antikordan sadece birkaç tanesinin (F6G19, CR3022 ve 47D11) hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2'yi nötralize edebildiğini göstermiştir (8). Bu nedenle bir yandan da SARS-CoV-2'ye özgül nötralizan antikorlar üzerine de araştırmalar sürdürülmektedir. Bunlardan birinde, geliştirilen SARS-Cov-2 RBD'sine özgül monoklonal antikorların oldukça güçlü bir nötralizan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (15). Ancak, bu antikorların SARS-CoV ve MERS-CoV ile çapraz reaktivite göstermediği ortaya konmuştur. Yine, RBD'deki farklı epitoplara özgül olarak bağlanma yeteneğindeki MoAb'lerin kokteyllerinin kullanılmasının SARS-CoV-2'yi nötralize etmede daha etkin olabilmesi yanında kaçış mutantlarına karşı da koruyuculuk sağlayabileceği gösterilmiştir (16, 17).

COVID-19'da monoklonal antikor kullanımının avantajları neler olabilir?

Öncelikle bu antikorlar COVID-19 geçirmiş kişilerin kanından köken aldıkları ve en etkin olanları seçilerek elde edildikleri için diğer birçok ilaçtan daha etkin olabileceği düşünülmektedir. Diğer ilaçlara ve aşılar göre oldukça hızlı üretilmektedirler. Uygulanır uygulanmaz enfeksiyona karşı etkin bir koruma sağlayabilirler, ancak bu etkinlikleri antikorların belli bir yarı ömre sahip olması nedeniyle haftalar veya aylar içinde azalır. Aşılar da ise uygulamadan sonra koruyucu bağışıklığın sağlanabilmesi için birkaç hafta beklemek gerekmektedir. Dolayısıyla antikorlar, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaları tedavi etmek yanında şüpheli temaslıların korunmasında da etkilidirler. Çocuklarda ve yaşlılarda etki açısından büyük farklar yoktur. Ayrıca, bazı aşıların uygulanmadığı veya aşılarla etkin bağışıklık yanıtı oluşturulamayan bağışıklık sistemi zayıf kişilerde etkilidirler.

COVID-19'a karşı kullanılmak üzere onaylanmış monoklonal antikorlar var mı?

Faz I/II ve Faz II verileri ışığında tedavi amacıyla acil kullanım izni verilen nötralize edici MoAb'lar bulunmaktadır. Bunlardan biri Regeneron Firmasının ürettiği REGN-COV2'dir. Bu preparat casirivimab ve imdevimab adı verilen Fc parçası modifiye edilmemiş IgG1 tip MoAb'leri içermektedir. Bu antikorlar RBD bölgesinde iki farklı ve birbiriyle örtüşmeyen bölgeye bağlanmaktadır (18). Dolayısıyla bu kombinasyonun, SARS-CoV-2'nin S proteinindeki bir bölgedeki mutasyon nedeniyle antikorlardan biri etkisiz kalsa bile diğer antikor ile etkinliğini devam ettirmesi beklenmektedir (16-18). Bu kombinasyon öncelikle SARS-CoV-2 ile enfekte edilerek orta veya ciddi hastalık oluşturulan makak maymunları ve hamsterlarda plasebo uygulanan gruba karşı test edildiğinde sadece viral yükün azaltılmadığı aynı zamanda ciddi akciğer hastalığı insidansını da düşürdüğü gösterilmiştir (19). Bu preparat ile ilgili faz I/II/III plasebo

kontrollü insan denemeleri (NCT04425629) bu kombinasyonun tek doz kullanımının güvenirliliğini ve etkinliğini araştırmaktadır. Bu çalışmada üç gün içerisinde SARS-CoV-2 tanısı almış daha önceden hospitalize edilmeyen semptomlu hastalara tedavi ve plasebo uygulanmıştır. Bu çalışmanın ara raporunda özellikle yüksek viral yüklü hastalarda kullanılan MoAb kombinasyonunun viral yükü belirgin olarak düşürdüğü belirtilmiştir (20). Bu raporda dikkat çekilen önemli bir klinik nokta casirivimab ve imdevimab ile tedavi edilen hastaların tıbbi nedenlerle hastaneye başvuru oranlarının plasebo grubuna göre daha düşük olmasıdır (kombinasyon için %2,8 ve plasebo için %6,5). Çalışmada COVID-19 ile ilgili hospitalizasyon ve acil başvuru oranlarının da tedavi uygulanan grupta daha düşük olduğu (%2,0'ye karşı %4,0) rapor edilmiştir. Bu veriler ışığında casirivimab ve imdevimab kombinasyonuna ABD'de acil kullanım onayı verilmiştir.

Acil kullanım onayı verilen bir diğer MoAb ise COVID-19 geçiren bir hastanın konvelesan plazmasından türetilen Bamlanivimab'tır. Bu antikor, S proteininin RBD bölgesine bağlanır. Aynı kökenli epitopun hem aşağı hem de yukarı konformasyonlarına bağlanabilme özelliğinin olması tek başına kullanımı (monoterapi) için bir avantaj sağlamaktadır (21, 22). Bamlanivimab'ın koruyucu etkisi makak maymunlarında gerçekleştirilen prelinik çalışmada test edilmiştir. Bu maymunlara virüs verilmeden 24 saat önce bu MoAb uygulanmıştır. Bamlanivimab uygulanan tüm maymunlarda hafif semptomlarla seyreden enfeksiyon geliştiği, fakat viral yük ve virüsün inokülasyonu sonrasında virüsün solunum yollarındaki replikasyonunda belirgin bir düşüş olduğu rapor edilmiştir (22). Bu ajan ile ilgili yürütülmekte olan Faz II/III BLAZE-1 (NCT04427501) çalışmasının Faz 2 kısmının ara raporuna göre Bamlanivimab kullanımı zamana bağlı olarak viral klirensi arttırmaktadır ve klinik düzelmeyi sağlamaktadır (21). Ayrıca, 65 yaş ve üzerindeki ya da obez bireylerde (BMI > 35 kg/m²) kullanımı da COVID'den dolayı hastaneye yatışı belirgin olarak azaltmıştır (Bamlanivimab uygulananlar %4 ve plasebo verilenler %15). FDA, bu verilere dayanarak Bamlanivimab ile monoterapiye de ABD ve Kanada'da acil kullanım onayı vermiştir.

BLAZE-1 çalışması kapsamında Bamlanivimab monoterapisi dışında Bamlanivimab'ın etesevimab adı verilen S proteinine bağlanan ve hiçbir efektör işleve sahip olmayan Fc bölgesine sahip MoAb ile kombine kullanımı araştırılmaktadır (21). Bu kombinasyonun da viral yükü anlamlı derecede düşürdüğü; COVID-19'a bağlı hastaneye yatışları azalttığı (kombinasyon uygulananlarda %0,9, plasebo verilenlerde %5,8) gösterilmiştir. En son yayımlanan faz III verilerine göre ayaktan takip edilen yüksek riskli hastalarda (spesifik risk faktörüne sahip 12-17 yaş arası ve spesifik erişkin risklerine sahip 18 yaş ve üzeri hastalar) bu kombinasyonun kullanımı COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışları plasebo grubuna göre %70 azaltmıştır (23, 24).

Tüm bu verilerle beraber acil kullanım onayı almış olsalar bile bu MoAb'ların hastanede yatarak izlenen farklı klinik özellikteki COVID'19'lu hastalarda (ağır seyreden, oksijen desteği alan

veya almayan gibi) etkisi araştırılmaya devam edilmektedir. Ayrıca, konvalesan plazma tedavisi veya diğer antiviral ajanlarla bu antikörlerin kombine kullanımının etkisi üzerine de çalışmalar sürdürülmektedir (25).

Acil kullanım onayı almış olan antikörler ciddi yan etkilere yol açıyor mu?

Sözü edilen MoAb'larla yapılan faz çalışmalarında en sıklıkla karşılaşılan yan etkiler bulantı, kusma, diyare, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. REGN-CoV-2'yle yapılan çalışmada uygulamadan sonraki 4 gün içerisinde ikinci derece veya üstündeki olumsuz etkiler yaklaşık %1 olarak saptanmış olup bu oran plasebo grubu ile aynıdır. BLAZE-1 faz 2 çalışmasının ikinci kısmında da bamlanivimab monoterapisi uygulanan hastaların %1,9'unda infüzyon ile ilişkili; bamlanivimab ile birlikte etesvimab kullanılanların %1,9'unda infüzyon ile ilişkili yan etkiler görülmüştür, infüzyon ile ilişkili yan etki oranı plasebo grubunda %0,6 olarak saptanmıştır. İnfüzyon ile ilişkili olan yan etkilerin hemen hepsi orta düzeyde olup dozdan bağımsızdır (23).

Antikor temelli tedaviler veya aşılarda uygulamaya sokulmadan önce göz önünde bulundurulması gereken önemli durumlardan biri de Antikora Bağımlı Alevlenme (ABA). Bazı durumlarda virüse özgü antikörler, bağışıklık sistemi hücrelerinin (özellikle monosit/makrofajlar) yüzeyindeki Fc reseptörleri veya kompleman reseptörlerine sırasıyla çapraz bağlayan viral antikörlerin (nötralizan olmayanlar dahil) veya virüs ile aktive olmuş kompleman kompleksinin bağlanmasına sebep olur. Bu durum bağışıklık sistemi hücrelerine virüsün girişine ve viral yükün artışına yol açmanın yanı sıra immünopatoloji ve enflamasyonun artışına sebep olur (26). Ayrıca, virüs için ek giriş yolları sağlayarak virüsün farklı hücrelere tropizm göstermesine yol açar ve patojenesini artırır. ABA gelişmesini etkileyen başlıca faktörler antikörün özgüllüğü, konsantrasyonu, afinitesi ve hangi izotopta olduğudur. RBD'ye yüksek afinite gösteren tasarlanmış antikörlerin ABA'ya yol açma olasılığının çok düşük olduğu iddia edilmektedir (27). Bu tasarımlarda antikörün Fc kısmının Fc reseptörüne afinitesini bozacak gen mühendisliği müdahaleleri yapılarak ABA gelişme riski azaltılmaya çalışılmaktadır (20). Ayrıca, IgG4 izotipinde MoAb kullanılması bu IgG alt grubunun komplemanı aktive etme ve Fc reseptörüne bağlanma özelliğinin olmaması nedeniyle diğer alanlarda MoAb yapımında tercih edilmektedir. Acil kullanım onayı almış olan MoAb'larla yapılan tedavilerde ABA ile uyumlu abartılmış bağışıklık reaksiyonları henüz rapor edilmemiştir (23, 26, 28).

Acil kullanım onayı almış olan antikörler yeni varyantlara karşı etkili mi?

Nötralizan monoklonal antikörlerle tedavi edilen COVID-19 hastaları için bu ajanlara direnç geliştirme potansiyeli söz konusudur. Bamlanivimab ile yapılan klinik dışı çalışmalarda SARS-

CoV-2'nin seri pasajları sonucunda bu MoAb'ye dirençli viral varyantların (E484D/K/Q, F490S, Q493R ve S494P, S proteini RBD bölgesinde aminoasit değişikliği) olduğu gösterilmiştir (29). Yine casirivimab ve imdevimab ile yapılan laboratuvar çalışmalarda da seri pasajlar sonrasında bu ilaçlara duyarlılığın azaldığı, kaçış mutantlarının (casirivimab için K417E/N/R, Y453F, L455F, E484K, F486V ve Q493K; imdevimab için K444N/Q/T ve V445A) geliştiği ortaya konmuştur. Bu MoAb'lar kombine kullanıldığı için bu varyantların bu antikörlardan birine hala duyarlı kaldığı rapor edilmiştir. Bugüne kadar çalışmalarda saptanan varyantların aşılardan ve MoAb'ların nötralizasyon kapasitesi üzerine etkileri bilinmemektedir. Son zamanlarda yayınlanan bir preprint çalışmada İngiltere ve Güney Afrika'da saptanan varyantların konvalesan plazma ve aşı serumlarına karşı daha dirençli olduğu rapor edilmiştir (30). Ancak, bamlanvimab ve imdevimab kombinasyonunun nötralizan etkisinin İngiltere suşuna karşı etkinliğini koruduğu gösterilmiştir (31). Bununla beraber diğer varyantların MoAb'lara karşı duyarlılığındaki değişiklikler ile ilgili yeni verilere gereksinim vardır.

Monoklonal antikörler pahalı mı?

Monoklonal antikörlerin üretilmesi diğer ilaç tiplerine göre daha karmaşık ve pahalıdır. Bu nedenle dünyadaki en pahalı ve en zor ulaşılan ilaçlardır. Bu nedenle MoAb'ların %80'i ABD, Kanada ve Avrupa ülkelerinde satılabilmektedir. Patent korumasından düşen MoAb'lerin biyobenzerlerinin daha ucuza üretilmesi fiyatları düşürebilmektedir. Etkene özgül tedavisi olmayan bazı enfeksiyon hastalıklarının (respiratuvar sinsityal virüs enfeksiyonu gibi) düşük ve orta gelirli ülkelerde ölümlerin büyük bir bölümüne sebep olduğu göz önünde tutulursa bu ülkelerdeki hastaların bu virüslere özgül MoAb'lara ulaşma olasılığı çok düşüktür.

Sonuç olarak; COVID-19'da nötralize edici MoAb'ların kullanımı ile ilgili olarak henüz yanıtlanmamış sorular bulunmaktadır. Bu antikörlerin kullanımı için optimal uygulama zamanının ve dozların belirlenmesi için viral yük, serolojik yanıt ve diğer potansiyel klinik faktörlerin de değerlendirildiği ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Yeni varyantlara etkinlikleri incelenmeli ve risk altında olan ya da temaslı kişilerdeki koruyuculukları araştırılmalıdır (25).

Kaynaklar

1. Oral HB, Ozakin C, Akdiş CA. Back to the future: antibody-based strategies for the treatment of infectious diseases. Mol Biotechnol 2002;21(3):225-39.

2. Gattinger P, Borochova K, Dorofeeva Y, et al. Antibodies in serum of convalescent patients following mild COVID-19 do not always prevent virus-receptor binding. *Allergy* 2021;76(3): 878–83.
3. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE-2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy* 2020;10.1111/all.14429.
4. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256(5517):495-7.
5. Milstein C. From the structure of antibodies to the diversification of the immune response. *EMBO J* 1985;4(5):1083-92.
6. Alansari K, Toaimah FH, Almatar DH, et al. Monoclonal Antibody Treatment of RSV Bronchiolitis in Young Infants: A Randomized Trial. *Pediatrics* 2019;143(3):e20182308.
7. Beigel JH. Polyclonal and monoclonal antibodies for the treatment of influenza. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31(6):527-34.
8. Owji H, Negahdaripour M, Hajighahramani N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2020;88:106924.
9. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):363-74.
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260-3.
11. Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):382-5.
12. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181(2):281-92.
13. Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science* 2020;368(6491):630-3.
14. Zheng M, Song L. Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5):536-8.
15. Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* 2020;584(7819):115-9.
16. Wu Y, Wang F, Shen C, et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies

- block COVID-19 virus binding to its receptor ACE-2. *Science* 2020;368(6496):1274–8.
17. Cao Y, Su B, Guo X, et al. Potent neutralizing antibodies against sars-cov-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell* 2020;182(1):73-84.
18. Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020;369(6506):1014-8.
19. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020;370(6520):1110-5.
20. Regeneron Pharmaceuticals Inc. Regeneron's COVID-19 outpatient trial prospectively demonstrates that REGN- COV2 antibody cocktail significantly reduced virus levels and need for further medical attention. Regeneron. 2020. Available at: <https://investor.regeneron.com/newsreleases/news- release-details/regenerons- covid-19-outpatient- trial-prospectively- demonstrates>.
21. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(3):229-37.
22. Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, et al. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. *Sci Transl Med* 2021;13(593):eabf1906.
23. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(7):632-44.
24. Eli Lilly and Company. New data show treatment with Lilly's neutralizing antibodies bamlanivimab (LY-CoV555) and etesevimab (LY- CoV016) together reduced risk of COVID-19 hospitalizations and death by 70 percent. Eli Lilly and Company <https://investor.lilly.com/news- releases/news- release-details/new- datashow-treatment-lillys- neutralizing-antibodies> (2021).
25. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021;21(6):382-93.
26. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol* 2020;5(10):1185-91.
27. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):339-41.

28. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384(3):238-51.
29. Regeneron Pharmaceuticals Inc. Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. Regeneron 2020. Available at: <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatmentcovid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf>
30. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization. BioRxiv. 2021 Jan 26:2021.01.25.428137.
31. Liu H, Zhang Q, Wei P, et al. The basis of a more contagious 501Y.V1 variant of SARS-CoV-2. BioRxiv. 2021:2021.02.02.428884.

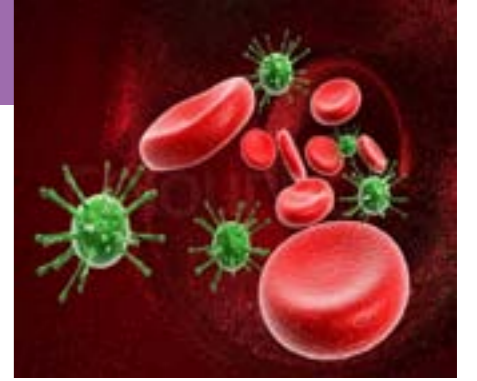
16. COVID'da antikoagulan tedavi

Prof. Dr. Emel Eryüksel

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Yoğun Bakım BD, İstanbul
dreryuksel@gmail.com

Prof. Dr. Sait Karakurt

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Yoğun Bakım BD, İstanbul
saitkarakurt@hotmail.com



COVID-19'da profilaktik antikoagülasyon gereksinimi hastalığın hangi patogenetik mekanizmasına yöneliktir?

Hiperkoagülasyon: Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), akut inflamatuvar değişiklikler ile ilişkili artmış pıhtılaşma durumu ile ilişkilidir. Fibrinojen ve D-dimer artar, tipik olarak protrombin zamanında (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) orta derecede uzama ve hafif trombositoz veya trombositopeni görülebilir. Bu anormalliklerin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ve akut inflamatuvar yanıtla ilgili birçok katkıda bulunan faktör olabilir. Son dönemde yapılan çalışmalarda; kompleman aracılı endotel hasarı ve SARS-CoV-2 spike proteininin alternatif kompleman yolunu aktive edebileceği bulunmuştur (1). Ayrıca COVID-19'daki protrombotik durumda, ölü veya ölmekte olan nötrofiller tarafından ekstrüde edilen yoğunlaştırılmış bir kromatin türü olan nötrofil hücre dışı tuzaklarının (NET'ler) bir rolü olduğunu öne sürülmüştür (2). Ek olarak, hiperviskozitenin hiperkoagülasyon durumunu desteklediği düşünülmektedir.

Artmış tromboz riski: Özellikle pandeminin erken evrelerinde venöz tromboembolizm (VTE) riski belirgin şekilde artmış ve erken vaka serilerinde YBÜ hastalarında profilaktik antikoagülasyon uygulanmasına rağmen % 25 ila %43 oranında prevalans rapor edilmiştir (3). Daha sonraki çalışmalar YBÜ hastalarında % 5 ila 10 ve hastanede yatan hastalarda % 5 aralığında riskler bildirmiştir. Son dönemde yapılan çalışmalarda VTE oranları daha önceki çalışmalarda bildirilen-

den daha düşüktür (4). Pandeminin sonraki aşamalarında VTE insidansının düşük olmasının nedeni bilinmemektedir; tıbbi bakımdaki gelişmeler, virüse veya sonuçta ortaya çıkan inflamasyona yönelik yeni tedavilerin olması, antikoagülasyon kullanımının artması veya yüksek hasta hacmi nedeniyle VTE testlerinin azalması bu duruma etki etmiş olabilir.

COVID-19 hastalarında antikoagülan tedavide genel yaklaşım önerileri nelerdir?

Genel yaklaşım önerisi aşağıdaki gibidir, ancak tedaviyi yürüten klinisyenler tarafından hastanın değerlendirilmesine dayalı olarak farklı kararlar da alınabilir. Bu bölümdeki öneriler Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH-IG) (5), American Society of Hematology (ASH) (6), American College of Cardiology (ACC) (7), American College of Chest Physicians (ACCP) (8), Antikoagülasyon Forumu (ACF) (9) ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) (10) rehberleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

Sağlık Bakanlığı COVID-19 Antikoagülasyon Önerileri: Sağlık Bakanlığının Covid 19 hastalarında antikoagülasyonun düzenlenmesine ait son rehber 7 Kasım 2020 tarihine aittir ve bir önceki önerilerimizde yazıldığı şekilde paylaşılmıştır. O tarihten sonra yeni bir güncellenme paylaşılmamıştır (11).

Laboratuvar testleri: COVID-19 için hastaneye kabul edilen tüm hastalarda trombosit sayısı, PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer ile tam kan sayımı yapılmalıdır. Hastanın klinik durumuna göre test tekrarı yapılabilir. Bu testlerin temel amacı, bakım düzeyini saptamak için kullanılacak prognostik bilgileri elde etmektir. Ayakta tedavi gören hastalarda pıhtılaşma testi yapılması gerekmez.

Tromboprofilaksi: COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan tüm bireyler, kontrendikasyon olmadıkça tromboprofilaksi almalıdır. Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) tercih edilir, ancak DMAH mevcut değilse veya böbrek fonksiyonu ciddi şekilde bozulmuşsa fraksiyone olmayan heparin kullanılabilir.

Profilaktik antikoagülasyon dozu nasıl belirlenir?

Randomize çalışmalar, daha yoğun doz kullanımını destekleyen sonuçlar göstermemiştir. Bu nedenle, çoğu kurum günde bir kez 40 mg enoksaparin (veya ağırlığı >120 kg veya vücut kitle indeksi (BMI) >35 kg/m² olan kişiler için günde iki kez 40 mg) gibi standart profilaktik doz kullanımını benimsemiştir.

Nadiren, daha yüksek yoğunluklu antikoagülasyon (ara doz veya terapötik doz) ile tedavi uygun olabilir (Ör: VTE için yüksek şüphe olması ancak belgelenememesi).

Enoksaparin, kreatinin klerensi (CrCl) >30 mL/dk olan hastalar için, günde bir kez 40 mg; CrCl için 15 ila 30 mL/dak, günde bir kez 30 mg (12). Vücut ağırlığı >120 kg veya BMI >35 kg/m² olan kişiler için günde iki kez 40 mg enoksaparinin profilaktik dozu kullanılabilir (13). CrCl <15 mL/dk veya renal replasman tedavisi olan hastalar için, böbrek tarafından eliminasyona çok daha az bağımlı olan fraksiyone olmayan heparin kullanımını öneriyoruz.

Doz önerilerinin dinamik olduğu ve pandeminin erken evrelerinde (2020 boyunca), daha yüksek dozlarda antikoagülasyonun şiddetli COVID-19'lu birçok bireyin hayatını kurtarmaya yardımcı olduğu unutulmamalıdır. 2021'de yayınlanan ve enfeksiyon için daha erken ve daha etkili tedaviler alan hastaları içeren randomize çalışmalar artık profilaktik dozun uygun olduğunu göstermiştir. Orta doz veya terapötik doz antikoagülasyon ile profilaktik doz antikoagülasyonu karşılaştıran gözlemsel çalışmalar, bazıları fark göstermeden, bazıları daha kötü sonuçlar ve bazıları daha iyi sonuçlar göstererek karışık sonuçlar vermiştir (14,15).

Terapötik antikoagülasyon ne zaman önerilir?

Terapötik doz (tam doz) antikoagülasyon, COVID-19'u olmayan bireylere benzer şekilde belgelenmiş veya varsayılan VTE için uygundur. Tam doz antikoagülasyon, aşağıdakiler dahil olmak üzere standart doğrulama testinin mevcut veya uygulanabilir olmadığı bazı şüpheli VTE vakalarında da makul olabilir:

Pulmoner anjiyografili bilgisayarlı tomografi veya ventilasyon/perfüzyon (V/Q) taramasının uygun olmadığı hastalarda tedaviye başlamak için aşağıdakiler yeterli olabilir:

- Bacaklarda bilateral kompresyon ultrasonografisi kullanılarak DVT'nin doğrulanması,
- Transtorasik ekokardiyografide ana pulmoner arterde pıhtının görülmesi.

Doğrulamayı test yapılması mümkün olmayan hastalarda, ampirik olarak aşağıdakilerden bir veya daha fazlasına dayalı olarak tam doz antikoagülasyon ile tedavi etmek mantıklı olabilir:

- Entübe bir hastada solunum durumunda ani bozulma, özellikle göğüs radyografisi ve/veya inflamatuvar belirteçler stabil olduğunda veya düzeldiğinde ve bu değişiklik kardiyak bir nedene bağlanmadığında sonuçta klinik olarak PE düşünüldüğünde,
- Başka bir nedenle açıklanamayan solunum yetmezliği ile birlikte, özellikle fibrinojen ve/veya D-dimer çok yüksek saptandığında,
- Tromboz ile uyumlu fiziksel bulgular varlığında.

Tam doz antikoagülasyon, profilaktik yoğunluklu antikoagülasyona rağmen intravasküler kateterlerin tekrarlayan pıhtılaşması olan kişiler için uygundur. Ekstrakorporeal devrelerde pıhtı-

tılaşma olanlarda (sürekli renal replasman tedavisi, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu [ECMO]) tam doz antikoagülasyon uygundur ve kullanılabilir.

tPA endikasyonları: Doku plazminojen aktivatörü (tPA), bir kontrendikasyon olmadığı sürece olağan endikasyonlar için uygundur: uzuvları tehdit eden DVT, masif PE, akut inme, akut miyokard enfarktüsü.

Taburculuktan sonra antikoagülasyon gerekliliği var mıdır? Kimlere, hangi dozda, ne kadar süre verilmeli?

VTE'si olmayan bireylere hastaneden taburcu olduktan sonra rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmaz. Seçilmiş bireylerde taburcu olduktan sonra bir tromboprofilaksi periyodu uygun olabilir. COVID-19 için hastaneye yatırılması gerekmeyen kişiler, nadir istisnalar dışında antitrombotik ajanlarla tedavi edilmez.

VTE'si olmayan bazı kişiler, hastaneden taburcu olduktan sonra uzatılmış tromboprofilaksiyi gerektirebilir (16). Mevcut çalışmalarda, taburculuk sonrası profilaktik antikoagülasyonun nadiren kullanılmasına rağmen VTE insidansının düşük olması nedeniyle rutin taburculuk sonrası tromboprofilaksi önerilmemektedir. Sonuçlara göre yönetimi değiştirmeyeceğinden D-dimer gibi laboratuvar testlerinin de kontrolü önerilmemektedir.

VTE öyküsü veya yakın zamanda majör cerrahi veya travma gibi majör protrombotik risk faktörleri olan hastalarda yüksek kanama riski olmadığı sürece taburculuk sonrası tromboprofilaksi önerilmektedir. Taburculuk sonrası VTE riski, COVID-19 dışındaki akut tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye kaldırılan bireylerinkine benzer görünmektedir (17).

Ayaktan tedavi gören hastalarda genellikle antikoagülasyon kullanılmaz. Bununla birlikte, hastaneye kabul edilmeyen seçilmiş COVID-19'lu bireylerde, özellikle önceki VTE veya yakın zamanda cerrahi, travma veya immobilizasyon gibi diğer trombotik risk faktörlerine sahip olanlarda ayaktan tromboprofilaksi uygun olabilir, bu uygulamanın klinik temelli olduğuna dikkat edilmelidir. Aspirin gibi antiplatelet ajanlar üzerinde çalışılmaktadır, ancak veriler bu ajanların ayaktan hastalarda kullanımını desteklememektedir.

Terapötik doz (tam doz) antikoagülasyon, kontrendike olmadığı sürece DVT veya PE tedavisi için uygundur. Tedavi en az 3 ay devam eder.

Kanama sık bir komplikasyon mudur?

Kanama, trombozdan daha az görülür ancak oluşabilir. Böyle bir durumda tedavi, COVID-19 olmayan hastalara benzerdir ve transfüzyonları, antikoagülasyonun kesilmesini veya altta yatan

kanama bozukluklarına yönelik spesifik ürünlerin verilmesini içerebilir. Antifibrinolitik ajanlar (traneksamik asit, epsilon aminokaproik asit), dengeyi tromboza doğru çevirebilecekleri endişesiyle genellikle kullanılmaz. Bu nedenle, COVID-19 ile ilişkili artmış pıhtılaşma durumunun baskın bulgu olduğu hastalarda bunlardan kaçınılmalıdır. Fibrinojen, COVID-19'da sıklıkla artar ve hipofibrinojenemi veya disfibrinojenemiye (fibrinojen aktivite seviyesi <150 ila 200 mg/dL) bağlı kanama olmadıkça fibrinojen verilmesi gerekli değildir.

Belirsizlik alanları: Antiplatelet ajanların rolü araştırılmaktadır (18). Standart endikasyonların dışında antiplatelet tedavi uygulamıyoruz.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında tromboprofilaksi için, daha yoğun (orta veya terapötik) dozdan ziyade profilaktik doz antikoagülasyon kullanımını öneriyoruz (6). YBÜ'de yatan şüpheli veya belgelenmiş VTE'si olmayan COVID-19'lu hastalar için de profilaktik doz antikoagülasyon önerilmektedir. D-dimer gibi laboratuvar değerlerindeki izole değişikliklere dayanarak antikoagülasyonda değişiklik yapılması önerilmemektedir. Benzer şekilde, şiddetli COVID-19'un tek başına terapötik dozda antikoagülasyon için bir gösterge olduğunu düşünmüyoruz.

Kaynaklar

1. Yu J, Yuan X, Chen H, et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. Blood 2020;136(18):2080-9.
2. Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. Blood 2020;136(10):1169-79.
3. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost 2020;18(8):1995-2002.
4. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City Health System. JAMA 2020;324(8):799-801.
5. American Society of Hematology. COVID-19 Resources: COVID-19 and Coagulopathy. Available at: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. Son erişim tarihi: 01.07.2021.

6. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):2057-8.

7. American College of Cardiology. Thrombosis and COVID-19 FAQs. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/04/17/14/42/thrombosis-and-coronavirus-disease-2019-covid-19-faqs-for-current-practice>. Son erişim tarihi: 01.07.2021.

8. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020;158(3):1143-63.

9. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(1):72-81.

10. NIH COVID-19 Treatment Guidelines: Antithrombotic therapy in patients with COVID-19. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/> (Accessed on February 24, 2021).

11. T.C. Sağlık Bakanlığı. Antisitokin-Antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi. Güncellenme Tarihi 07 Kasım 2020.

12. Peyvandi F, Artoni A, Novembrino C, et al. Hemostatic alterations in COVID-19. *Hematologica* 2021;106(5):1472-5.

13. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: the INSPIRATION randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(16):1620-30.

14. Motta JK, Ogunnaike RO, Shah R, et al. Clinical outcomes with the use of prophylactic versus therapeutic anticoagulation in Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor* 2020;2(12):e0309.

15. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: A propensity score-matched analysis. *Am J Hematol* 2021;96(4):471-9.

16. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATE, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and

thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950-73.

17. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* 2020;136(11):1347-50.

18. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, et al. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(9):1110-20.

17. COVID-19'da vitaminler, asetil salisilik asit, glutatyon ve çinkonun COVID-19'dan korunma ve tedavideki yeri

Prof. Dr. Yeşim Tunçok

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir
yesim.tuncok@deu.edu.tr

Dr. Canet İnir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir
canetbalaban@hotmail.com



COVID-19 tedavisinde henüz etkililiği ve güvenliliği kanıtlanan bir ilaç ya da aşının olmaması, besin ve vitamin takviyeleri ile asetilsalisilik asidin hastalıktan korunma ve tedavideki yeri konusunu gündeme getirmiştir. Bununla birlikte, bu ajanların COVID-19'dan korunma ve tedavisindeki etkililiğini araştıran klinik çalışmaların kanıt derecesi oldukça düşük ve yan tutma (bias) riskleri yüksektir. Kanıta dayalı tıp kapsamında kanıt kalitesinin en yüksek olduğu sistematik derleme ya da meta-analizlerin sayısı da çok azdır. Ayrıca, mevcut sistematik derlemelerde analiz edilen klinik çalışmalar, randomize kontrollü çalışmalardan çok prospektif (ileriye yönelik) gözlemsel çalışmalar, olgu serileri ya da retrospektif (geriye yönelik) tanımlayıcı çalışmalardan oluşmaktadır.

Bu görüş raporunda; vitaminler, asetilsalisilik asit, glutatyon/N-asetil sistein ve çinkonun COVID-19'dan korunma ve tedavisindeki yeri, varolan kısıtlı sayıda bilimsel çalışma ışığında tartışılmıştır.

Vitaminlerin COVID-19 tedavisinde etkinliği var mıdır?

COVID-19 tedavisinde vitaminlerin etkililiklerinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede, A ve E vitaminlerinin antioksidan, immünomodülatör ve lokal parakrin sinyalleri güçlendirerek COVID-19 tedavisinde yararlı olabilecekleri belirtilmektedir (1). Viral enfeksiyonlarda dengeli beslenmenin yerinin araştırıldığı bir başka sistematik derlemeye; 13'ü vitamin, 8'i mineral, 18'i besin ve 4'ü probiyotiklerle ilgili olan 43 araştırma dahil edilmiştir. Bu derlemeye göre de, özellikle eksikliklerinin görüldüğü topluluklarda A ve D vitaminlerinin potansiyel yararı olduğu, selenyum ve çinkonun immunomodülatör etki gösterdiği belirtilmektedir. Bir viral enfeksiyon

olan SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da bu takviyelerin yararlı olabileceği iddia edilmektedir (2). Bir kohort çalışmada, COVID-19 geçiren yaşlı hastalar arasında magnezyum, D vitamini ve B12 vitamini kombinasyonu kullananların, kullanmayanlara göre daha az oksijen desteği ve/veya yoğun bakım ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (3). Bir başka çalışmada ise magnezyum eksikliğinin aktif D vitamini eksikliği ve hipopotasemiye neden olarak COVID-19'un klinik seyrini kötüleştirdiği iddia edilmektedir. Bu nedenle, hastaların magnezyum düzeyleri izlenerek eksiklik durumunda magnezyum takviyesinin yararlı olabileceği belirtilmektedir (4).

D vitamininin COVID-19 tedavisinde yeri var mıdır?

COVID-19'un seyrini etkileyen hastalıklar, inflamasyon, yaşlanma ve bağışıklık üzerine etkileri olduğu düşünülen D vitamininin, normal sınırlar içinde olmasının COVID-19'dan korunmada etkili olabileceği ileri sürülmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda D vitamini eksikliği prevalansının araştırıldığı bir metaanalizde, hastalığı ağır geçirenlerde orta düzeyde geçirenlere göre vitamin D eksikliğinin daha fazla gözlemlendiği belirtilmektedir. Aynı çalışmada D vitamini eksikliği ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, metanalize alınan 21 çalışmanın gözlemsel kohort, olgu serileri ve retrospektif çalışmalardan oluşması, randomize kontrollü çalışma içermemesinin yanısıra çalışma tasarımlarında yan tutma (bias) riskinin %74 olması dikkat çekicidir (5). Bir derlemede, D vitamini düzeyinin COVID-19'a bağlı mortalite oranını (16 çalışma) ve hastalık ciddiyetini (8 çalışma) öngörmede kullanılabileceği iddia edilmektedir. Olası D vitamini eksikliğinin profilaktik olarak düzeltilmesinin COVID-19 pandemisi döneminde güvenli olduğu belirtilmiştir. Günde 2000 UI D vitamini takviyesinin, güneş ışığını az alan tüm populasyonlarda kullanılmasının hayat kurtarıcı olabileceği ve beraberinde potansiyel bir zarar yaratmayacağı vurgulanmaktadır (6).

Bir pilot klinik araştırmada, yüksek doz kalsifediol ya da 25-hidroksivitamin D takviyesinin COVID-19 nedeni yoğun bakım yatış ihtiyacını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı belirtilmektedir (7). Bu bulguların tersine, gözlemsel araştırmaların incelendiği bir başka derlemede, serum 25(OH)D seviyeleri ile COVID-19 seyri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (8). Bir başka metaanalizde, D vitamini tedavisinin yatan hastalarda COVID-19 şiddetini iyileştirmede potansiyel rolü olduğu gösterilse de, mortalite üzerindeki etkilerini kanıtlamak için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (9).

Tasarımında kısıtlılıklar bulunan ve randomize olmayan bir girişimsel klinik çalışmaya COVID-19 tanısı nedeniyle hastanede yatan 77 geriyatrik hasta gönüllü dahil edilmiş ve üç gruba ayrılmıştır. Son bir yıl içinde D vitamini takviyesi almış olan hasta gönüllüler grup 1, COVID-19 tanısı aldıktan sonra D vitamini takviyesine başlanmış hasta gönüllüler grup 2, hiç D vitamini

takviyesi almayan hasta gönüllüler grup 3'e alınmıştır. Geriyatrik hastalarda düzenli D vitamini takviyesi alanların almayanlara göre COVID-19'u daha hafif klinik seyirle geçirdikleri ve hastalığın daha yüksek sağ kalımla sonuçlandığı gösterilmiştir (10). Gözlemsel bir kohort çalışmada, D vitamini/magnezyum/B12 vitamini kombinasyonunun yaşlı COVID-19 hastalarında oksijen desteği gerektirecek klinik kötüleşme, yoğun bakım ihtiyacı veya her iki durumun gelişme riskini azalttığı belirtilmektedir (11). Bunların tersine, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir araştırmada, yatan hastalarda tek doz 200000 IU D vitamini kullanımının hastane yatış süresini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısaltmadığı gözlenmiştir (12). 01.06.2021 tarihi itibarıyla COVID-19'da D vitamininin etkililiğini araştıran clinicaltrials.gov'da tanımlanmış 27'si randomize kontrollü, 68 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 33'ünde hasta alımına devam edilmekte olup henüz sonuçlanmamıştır (13).

C vitamini COVID-19 tedavisinde ekili midir?

Akut enfeksiyon döneminde serum ve lökositlerde C vitamini düzeyinin azalması nedeniyle, yüksek dozda C vitamini ile bu eksikliği yerine koymanın COVID-19 tedavisinde yararlı olacağı iddia edilmektedir (14). Bununla birlikte, bir sistematik derlemede, COVID-19 tedavisinde C vitamininin etkililiğini araştıran 13'ü randomize kontrollü olmak üzere 20 klinik araştırma incelenmiş, kullanımını destekleyen ya da karşı çıkan bir sonuca ulaşamamıştır (15). Çok merkezli bir klinik araştırmada, COVID-19'da yüksek dozda çinko glukonat, askorbik asit ya da kombinasyonlarıyla tedavinin standart tedaviye kıyasla semptom görülme süresini anlamlı olarak kısaltmadığı belirtilmektedir (16). Ayrıca, randomize kontrollü bir araştırmada, standart tedaviye eklenen yüksek doz C vitamini takviyesinin hastalığın seyrini anlamlı olarak düzeltmediği belirtilmektedir (17).

Gözlemsel çalışmalarda ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda C vitamini düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, C vitamini düzeyinin düşük olduğu topluluklarda aynı zamanda COVID-19 risk faktörlerinin de fazla olması nedeniyle, kronik C vitamini eksikliği görülen topluluklarla yapılan araştırmalarda, etki olduğundan daha yüksek çıkabilmektedir. Güvenli, düşük maliyetli, üretimi ve uygulaması kolay olan C vitamini ile ilgili kesin bir sonuç için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip randomize kontrollü klinik araştırmaların sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir (18).

İntravenöz C vitamini monoterapisinin COVID-19 tedavisindeki yerini araştıran ancak henüz sonuçlanmayan çok sayıda randomize kontrollü çalışma yürütülmektedir. 01.06.2021 itibarıyla, C vitamininin COVID-19'dan korunma ve tedavisindeki etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış, 44'ü randomize kontrollü 54 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 21'inde hasta gönüllü alımına devam edilmektedir (19).

Asetil salisilik asitin COVID-19'un tedavisindeki yeri neresidir?

COVID-19, hiperkoagülasyon ve ağır hastalık geçirenlerde artmış tromboz riski ile seyreden bir enfeksiyondur. Asetilsalisilik asit (ASA) hem antiinflamatuvar hem de antitrombotik etki göstermektedir. Ayrıca, asetilsalisilik asitin antiviral etkinliği olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır.

Bir metaanalizde aspirin kullanımının COVID-19 nedenli mortalite ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (20). Tersine, bir kohort çalışmada, ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan hastalarda aspirin kullanımının mortaliteyi azalttığı belirtilmektedir (21). COVID-19'da mekanik ventilasyon, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine etkilerinin incelendiği retrospektif bir kohort çalışmada, ASA kullanımının, hasta gönüllülerde mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacını azalttığı belirtilmiştir. Ancak bu bulguları destekleyecek daha güçlü randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir (22).

Bir metaanalizde aspirin kullanımının COVID-19 nedenli mortalite ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (20). Tersine, bir kohort çalışmada, ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan hastalarda aspirin kullanımının mortaliteyi azalttığı belirtilmektedir (21). COVID-19'da mekanik ventilasyon, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine etkilerinin incelendiği retrospektif bir kohort çalışmada, ASA kullanımının, hasta gönüllülerde mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacını azalttığı belirtilmiştir. Ancak bu bulguları destekleyecek daha güçlü randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir (22).

COVID-19 tedavisinde glutatyon ve n-asetil sistein kullanılmalı mıdır?

COVID-19'un morbidite ve mortalitesi çoğunlukla inflamatuvar immun yanıt sonucu sitokin fırtınası ve hiperkoagülasyona bağlıdır. Artmış interlekin 6 (IL-6), tümör nekroz faktör α (TNF- α) ile azalmış interferon α ve interferon β (IFN- α , IFN- β) düzeyleri, hastalığın ilerlemesine neden olan şiddetli oksidatif stresin nedenleridir. Glutatyonun insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ve tüberküloz hastalarında IL-6 düzeylerini düşürmesi ile viral replikasyonu inhibe ettiğine ilişkin kanıtlardan yola çıkılarak, lipozomal glutatyonun COVID-19 tedavisinde yararlı olabileceği iddia edilmektedir (25). Ayrıca indirgenmiş glutatyonun öncü molekülü olan N-asetilsistein (NAC)'in oksidatif stres ile ilişkili olan hastalıklarda yararlı olabileceğinden yola çıkılarak COVID-19 tedavisinde yeri olabileceği de ileri sürülmektedir (26).

Bir olgu serisinde, glutatyonun vücutta tükenmesine neden olan glikoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan, şiddetli COVID-19 geçiren bir hastaya, hidrosiklorokin ile birlikte yüksek doz intravenöz NAC tedavisi verildiği belirtilmiştir. NAC'in G6PD eksikliği nedeniyle beklenen hemolizin gelişmesinin yanısıra karaciğer enzimleri, C reaktif proteini (CRP) ve ferritin

düzelelerinin yükselmesini inhibe ettiği, hastanın oksijen desteği ihtiyacını ortadan kaldırdığı ve tam iyileşme sağladığı raporlanmıştır. G6PD eksikliği olmayan ancak solunum desteği alan 9 hasta gönüllüye daha uygulanan NAC tedavisi sonucunda toplam 10 hastadan 9'unda klinik iyileşme, CRP ve ferritin düzeylerinde azalma görüldüğü bildirilmiştir (27). 01.06.2021 itibarıyla, NAC'ın COVID-19 tedavisinde etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış 14 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 3'ü tamamlanmış, 7'sinde hasta gönüllü alımı devam etmektedir (28).

COVID-19'un tedavisinde ve COVID-19'dan korunmada çinko kullanmalı mıyız?

Çinko, insan ve virüs proteinlerinde bulunan esansiyel bir elementtir. Demirden sonra insan vücudunda en çok bulunan element olan çinko birçok metabolik yolda, DNA sentezi ve RNA transkripsiyonunda rol almakta, viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemini düzenlemektedir. Çinko ve COVID-19 arasında ilişki olduğu ve çinkonun hedef molekül olarak kullanılmasının COVID-19 tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği iddia edilmektedir (29). Bununla birlikte, COVID-19'dan korunma ya da tedavisinde çinko kullanımının yararlı olabileceğini gösteren bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır.

Çinko, insan ve virüs proteinlerinde bulunan esansiyel bir elementtir. Demirden sonra insan vücudunda en çok bulunan element olan çinko birçok metabolik yolda, DNA sentezi ve RNA transkripsiyonunda rol almakta, viral enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemini düzenlemektedir. Çinko ve COVID-19 arasında ilişki olduğu ve çinkonun hedef molekül olarak kullanılmasının COVID-19 tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği iddia edilmektedir (29). Bununla birlikte, COVID-19'dan korunma ya da tedavisinde çinko kullanımının yararlı olabileceğini gösteren bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. 01.06.2021 tarihi itibarıyla, çinkonun COVID-19'dan korunma ve tedavisinde etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış, 42 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 19'unda hasta gönüllü alınmasına devam edilmekte olup 11'i sonuçlanmıştır (31).

Sonuç olarak; COVID-19'dan korunma ve tedavisinde vitamin ve mineral takviyelerinin, asetilsalisilik asitin, glutatyon ve NAC'ın etkili olup olmadığı ve hangi mekanizmayla nasıl yarar sağladıklarına ilişkin yeterli düzeyde bilimsel kanıt yoktur. Ayrıca, COVID-19'dan korunmak amacıyla fazla miktarda alınacak vitaminlere bağlı istenmeyen etkiler ya da toksisite, özellikle yağda çözünen A, D ve E vitaminlerine bağlı olarak, şiddetli olabilir. Normal beslenme ve fizyolojik yollarla vücuda elde edilen bir vitamin ürünü yerine vitamin takviyelerinin kullanılması önerilmemektedir. İyi tasarlanmış ve kanıt derecesi yüksek randomize kontrollü klinik çalışmaların ve meta-analizlerin sonuçları, söz konusu ajanların COVID-19'dan korunma ve tedavisindeki klinik değeri yanısıra antioksidan, antimikrobiyal ve immünomodülatör özelliklerinin olup olmadığı konusunda bilimsel kanıtları sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients* 2020;12(9):2550.
2. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):367-82.
3. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020;79-80:111017.
4. Wallace TC. Combating COVID-19 and building immune resilience: A potential role for magnesium nutrition? *J Am Coll Nutr* 2020;39(8):685-93.
5. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;4:1-9.
6. Benskin LL. A basic review of the preliminary evidence that COVID-19 risk and severity is increased in Vitamin D deficiency. *Front Public Health* 2020;8:513.
7. Alcalá-Díaz JF, Limia-Perez L, Gomez-Huelgas R, et al. Calcifediol treatment and hospital mortality due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients* 2021;13(6):1760.
8. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, et al. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021;119:154753.

9. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine* 2021;114(3):175-81.
10. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients* 2020;12(11):3377.
11. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020;79:111017.
12. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325(11):1053-60.
13. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&type=Intr&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Vitamin+D&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=. Accessed: 1 June 2021.
14. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020;28:1-12.
15. Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, Rada G. Vitamin C for COVID-19: A living systematic review. *Medwave* 2020;28;20(6):e7978.
16. Thomas S, Patel D, Bittel B, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA network open* 2021;4(2) e210369-e210369.
17. Jamali Moghadam Siahkali S, Zarezade B, Koolaji S, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res* 2021;26(1):1-9.
18. Carr AC, Rowe S. The emerging role of vitamin C in the prevention and treatment of COVID-19. *Nutrients* 2020;12:3286.
19. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&intr=Vitamin+C&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Accessed: 1 June 2021.
20. Salah HM, Mehta JL. Meta-analysis of the effect of aspirin on mortality in COVID-19. *Am J Cardiol* 2021;142:158-9.
21. Haji Aghajani M, Moradi O, Amini H, et al. Decreased in-hospital mortality associated with aspirin administration in hospitalized patients due to severe COVID-19. *J Med Virol* 2021; Apr 29. doi: 10.1002/jmv.27053.
22. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. Aspirin use is associated with decreased mechanical ventilation, intensive care unit admission, and in-hospital mortality in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019. *Anesth Analg* 2021;132(4):930-41.
23. Bianconi V, Violi F, Fallarino F, et al. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? *Drugs* 2020 80(14):1383-96.
24. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&type=Intr&rslt=&age_v=&gndr=&intr=Aspirin&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=. Accessed: 1 June 2021.
25. Guloyan V, Oganesian B, Baghdasaryan N, et al. Glutathione Supplementation as an adjunctive therapy in COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(10):914.
26. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *The FASEB Journal* 2020;34:13185-13193.
27. Ibrahim H, Perl A, Smith D, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol* 2020;219:108544.
28. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&intr=NAC&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Accessed: 1 June 2021.
29. Wessels I, Rolles B, Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol* 2020;11:1712.
30. Patel O, Chinni V, El-Khoury J, et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93(5):3261-7.
31. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&intr=Zinc&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr> Accessed: 01.06.2021.

18. Gebelik ve COVID-19

Doç. Dr. Aslı Görek Dilektaşlı

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Bursa

asligorekd@gmail.com



Gebelerde SARS-CoV-2 virüs bulaşından korunma önlemleri nelerdir?

Gebelerin SARS-CoV-2 virüs bulaşından korunmak yapması gerekenler genel popülasyonla aynıdır. Özellikle 10 yaş altı çocuklarda COVID-19 asemptomatik izleyebileceği için, evde çocuğu bulunan gebe anneler özellikle dikkat etmelidir. Aşılama ve çocuklarda bulaşın önlenmesine yönelik önlemler uygulanmalıdır. Çalışan gebeler, doğuma kadar virüs bulaş riski düşük alanlarda görevlendirilmeli ve mesleki risk kategorilerine uygun kişisel koruyucu ekipman kullanımı ile çalışmayı sürdürebilir (1).

Gebeler koronavirüs aşısı olabilir mi?

Gebeler, SARS-CoV-2 aşılarının etkinliği ve güvenilirliğini inceleyen pek çok araştırma popülasyonunda yer almamıştır. ABD’de Aralık 2020 ve Şubat 2021 tarihleri arasında mRNA aşısı olan olguların yer aldığı v-safe surveyans sistemi datalarının analizinde, 16 – 54 yaş arasında 35.691 gebe saptanmıştır. Gebelerde aşı injeksiyon yerinde ağrı, gebe olmayanlara göre daha fazla saptanmıştır. Bunun yanısıra, baş ağrısı, kas ağrısı ve ateş gebelerde daha az bildirilmiştir (2).

Çok yeni yayımlanan bu çalışmada, mRNA aşılarının gebelerde endişe verici güvenlik sinyaline yol açmadığı yazarlar tarafından bildirilmiştir (2). Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), mRNA aşıları (Pfizer-BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273) ve bir rekombinan vektör aşısı (Janssen Ad26.COV2.S) için acil kullanım onayı vermiştir. Söz konusu aşılar canlı veya replike olabilen virüs içermediği için hastalık oluşumuna yol açmaları beklenmez, ancak immün sistem aktivasyonuna ikincil nonspesifik yan etkiler gelişebileceği düşünülebilir. mRNA ve viral vektör aşılarının etki mekanizması dikkate alındığında, gebeler, fetüs veya emziren anneler için risk oluşturmadığı yönünde uzman görüşleri yer almaktadır belirtilmiştir (3).

Gebelik kararı ertelenmeli midir?

Daha önce de, H1N1 influenza ve Zika virüs salgınları gibi halk sağlığını tehdit eden durumlarda bu konu bir tartışma konusu olarak gündeme gelmiştir.

Klinisyenlerin gerekli durumda çiftlere gerekli bilgilendirmeyi yapması, üreme çağındaki kadınların ve çiftlerin COVID-19 ile ilgili sağlık kaygıları nedeniyle gebelik kararını ertelememeleri önerilmektedir (4-6). Standart koruyucu yaklaşımların bu süreçte sürdürülmesi önerilir.

COVID-19 aşılarının üreme üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir. Aşı öncesi gebelik testi yapılması veya aşı sonrasında gebelik kararının geciktirilmesine gerek yoktur (7).

Gebelerde COVID-19 klinik bulgular ve hastalık seyri nasıldır?

Özellikle COVID-19 vakasıyla temas öyküsü bulunan gebelerin COVID-19 semptomları yönünden yakın takip edilmeleri gerekir. Hastalık gebelerde genel olarak asemptomatik izlemekle birlikte (7), asemptomatik vakaların toplam gebelerdeki oranı henüz bilinmemektedir.

Amerikan Hastalık Önleme Merkezi surveyans verilerine göre, 22 Ocak – 3 Ekim 2020 tarihleri arasında tanı alan 15 – 44 yaş aralığında toplam 1.300.938 kadın COVID-19 vakasının (%35.5’inde gebelik durumu ile ilgili bilgi bulunmaktadır) 23.434’ünde gebelik saptanmıştır. Gebe ve gebe olmayan kadınlarda semptomlar aşağıda belirtildiği gibi raporlanmıştır (6,8):

- öksürük %50.3 (gebe olmayanlarda %51.3)
- baş ağrısı %42.7 (gebe olmayanlarda %54.9)
- kas ağrısı %36.7 (gebe olmayanlarda %45.2)
- ateş %32 (gebe olmayanlarda %39.3)
- boğaz ağrısı %28.4 (gebe olmayanlarda %34.6)
- nefes darlığı %25.9 (gebe olmayanlarda %24.8)
- tat ve koyu kaybı %21.5 (gebe olmayanlarda %24.8)

Bu çalışmada, yaş, etnik köken, altta yatan hastalıklardan bağımsız olarak gebelerde yoğun bakıma yatış riskinin 3.0 kat (aRR: 3.0, %95 CI: 2.6 – 3.4), invaziv ventilasyon gereksiniminin 2.9 kat (aRR: 2.9, %95 CI: 2.2 – 3.8), ECMO’ya bağlanma riskinin 2.4 kat (aRR: 2.4, %95 CI: 1.5 – 4.0) ve son olarak da ölüm riskinin 1.7 kat (aRR: 1.5, %95 CI: 1.2 – 2.4) artmış olduğu gözlenmiştir (6,8).

Toplam 9 çalışmada yer alan 28.797’i gebe olmak üzere 591.058 COVID-19’lu kadın hastanın klinik özelliklerini inceleyen güncel bir sistematik derleme sonuçlarına göre, gebe olmayan

COVID-19'lu kadınlarda ateş (RR:0.74, %95 CI: 0.64 – 0.85), baş ağrısı (RR:0.77, %95 CI: 0.74 – 0.79), kas ağrısı (RR:0.92, %95 CI: 0.89 – 0.95), diare (RR:0.40, %95 CI: 0.39 – 0.43), göğüste sıkışma (RR:0.86, %95 CI: 0.77 – 0.95) ve ekspirasyon (RR:0.45, %95 CI: 0.21 – 0.97) daha fazla gözlenmiştir. Bunların yanı sıra, COVID-19'lu gebelerde yoğun bakım yatışı (RR:2.26, %95 CI: 1.68 – 3.05) ve invaziv mekanik ventilasyon gereksiniminin (RR:2.68, %95 CI: 2.07– 3.47) daha fazla olduğu saptanmıştır (9).

Gebe COVID-19 vakalarının %90'ından fazlasında hastaneye yatış gereksinimi olmadan iyileşme gözlenmekle birlikte bir bölüm hastada hızlı klinik kötüleşme izlenebilir. Ağır hastalık geçirmek için tanımlanmış risk faktörleri anne yaşının 35 üzeri olması, obezite ve komorbid hastalık (özellikle hipertansiyon, diyabet veya birden fazla sayıda hastalık) varlığıdır (10,11). Hastane yatışı gereken olgularda yatış genellikle hastalığın 7. günü gerekmiş, ortalama hastanede kalma süresi 6 gün olarak bildirilmiştir (12). Bir sistematik derlemede, COVID-19'lu gebelerde ölüm oranı, enfekte olmayan gebelere göre daha yüksek (OR:2.85, %95 CI: 1.08 – 7.52), ancak üreme çağındaki gebe olmayan COVID-19'lu kadınlardan daha yüksek olmadığı saptanmıştır (OR:0.96, %95 CI: 0.79 – 1.12) (6-8).

Gebe COVID-19 vakalarında laboratuvar ve radyoloji bulguları nasıldır?

C-reaktif proteinde artış (%49), lenfopeni (%33), lökositoz (%26), prokalsitoninde artış (%23), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (%15) ve trombositopeni (%6) görüldüğü raporlanmıştır (6,7).

Radyolojik bulgular genel COVID-19 popülasyonu ile benzerdir. Gebe COVID-19 olgularda, akciğer tomografide en sık buzlu cam opasiteler (%77), posterior akciğer tutulumu (%73), multilobuler tutulum (%72), bilateral akciğer tutulumu (%69) ve periferik yerleşim (%68) ve konsolidasyon (%41) izlenmektedir (13). Gebe olgularda konsolidasyon (%40.9 vs. %21.0 – 31.8) ve plevral effüzyonun (%30 vs. %5), gebe olmayan popülasyona göre daha sık izlenen radyolojik bulgular olduğu bildirilmiştir (13).

Gebelerde akciğer bulgularını değerlendirmek için hangi tanı yöntemleri kullanılabilir?

Akciğer grafisi ve düşük doz akciğer tomografisi, batın kurşun plakalarla korunarak kullanılabilir. Gebelik boyunca fetus için güvenli radyasyon dozu 5 rad olarak kabul edilmektedir. Akciğer grafide etkileyen radyasyon dozu 0,1 rad, düşük doz akciğer tomografide 1,5 raddır (14).

Toraks ultrasonografisi kolay uygulanması, radyasyon içermemesi ve yatak başı uygulanabilirliği nedeniyle hafif, stabil olgularda deneyimli kişiler tarafından kullanılabilir. Bilateral subplevral

alanda yerleşen konsolidasyonlar, beyaz akciğer alanları ve dikey artefaktlar (B-çizgileri) izlenebilir. 3,5 MHz konveks ultrason probu kullanılabilir (14).

COVID-19'a bağlı konjenital enfeksiyon var mıdır?

Vertikal geçiş (in utero, intrapartum, erken postnatal dönem) ile ilgili bilgilerimiz henüz yetersizdir. SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bir anneden doğan yaşayan bir yenidoğanın umbilikal kord veya doğumun ilk 12 saati içerisinde elde edilen neonatal kan veya membran rüptürü öncesi alınan amniyotik sıvıda PCR ile SARS-CoV-2 virusu saptanması ile kesin tanı konulur (15). İntrauterin (konjenital) bulaş ile postnatal bulaşı ayırt edecek tanı kriteri bulunmamaktadır.

Bir CDC raporunda, 5000'in üzerinde konfirme tanılı SARS-CoV-2 anneden dünyaya gelen SARS-CoV-2 testi bulunan 610 infantın %2.6'sında SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanmıştır (16). Bir başka sistematik derlemede, 936 COVID-19 enfekte anneden dünyaya gelen 936 infantın 27'sinde (%2.9) hemen doğum sonrası veya doğumu takip eden 48 saat içerisinde alınan nazofarengeal sürüntü PCR testi pozitif, 1/34'ünde kord kanında, 2/262'sinde plasenta örneğinde virüs RNA'sı izole edilmiş, 3/82'sinde IgM tipinde serolojik yanıt saptanmıştır (17).

COVID-19'lu gebelerde ve infantlarda;

- Düşük sıklığında artış yönünde bulgu izlenmemektedir, ancak birinci ve ikinci trimester enfeksiyonları ile ilgili gözlemler yetersizdir (18,19). Ölü doğum oranında artış izlenmektedir (20). Prenatal bakımın aksaması ve artan evde doğum oranlarının bu gözleme katkıda bulunan faktörler olabileceği düşünülmektedir.
- Erken doğum ve sezaryen doğum oranlarında artış izlenmektedir (21,22). Bu artış ağır ve kritik COVID-19 vakalarında izlenmektedir (12,22).
- Konjenital anomali raporlanmamıştır (15).
- Yenidoğanların %95'i sağlıklı bulunmuş, pek çoğunun asemptomatik olduğu bildirilmiştir. Yenidoğanların bazılarında hafif enfeksiyon bulguları gözlenmiştir. Neonatal dönemde mekanik ventilasyon gereksiniminin, genel olarak preterm doğum ve kritik anne hastalığına sekonder olumsuz uterin ortam (hipoksi, vb.) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23,24).

COVID-19'lu gebenin tedavisi nerede yapılmalıdır? Hastaneye yatış gerekli midir?

COVID-19'lu gebelerin yaklaşık %90'ı evde izleme ile iyileşmektedir. Ağır hastalık bulguları olan, yüksek ve düşürülemeyen ateş varlığı, oda havasında veya yürüyüş gibi basit aktivite sırasında

SpO₂<%95, solunum sayısı>30/dakika olan, obstetrik problem nedeniyle yakın takip gereken, hızlı klinik kötüleşme riski bulunan, hastaneye hızlı ulaşma olanağı bulunmayan ve evde kendini izole etme imkanı bulunmayan gebelerin hastaneye yatırılarak izlemi önerilir (24).

Evde izlemin yeterli olduğu gebelerde destek tedavisi ile diğer akut viral enfeksiyonlarda yapılan önerilere benzer öneriler (hidrasyon, yeterli istirahat, sık ambulasyon) yapılır. Evde izlem kararı alınan hastaların klinik kötüleşme bakımından yakın takipleri gereklidir. Bu nedenle enfeksiyon kontrolü, klinik kötüleşmeye işaret eden semptomlar hastaya anlatılmalı, tanıyı takip eden ilk iki hafta içerisinde en az bir kere obstetrik takip planlanmalıdır. Gebelik süresince maternal periferik oksijen saturasyonunun %95'in üzerinde olması sağlanmalıdır. Dispne, düşmeyen >39°C ateş yüksekliği, oral hidrasyon ve ilaçların alınmaması, persistan plöretik göğüs ağrısı, konfüzyon ve vajinal kanama, preterm kontraksiyonlar, membran rüptürü gibi obstetrik komplikasyona işaret eden bulgular geliştiğinde sağlık kurumuna ulaşılması tembihlenmelidir.

COVID-19'lu gebede kortikosteroid tedavinin yeri var mıdır?

Orta veya ağır şiddette COVID-19 geçiren oksijen veya yardımcı solunum destek gereksinimi olan hastalarda 10 gün süreyle 6 mg/gün deksametazon kullanılması önerilmektedir (25). Bu önerinin yapıldığı RECOVERY çalışmasında gebeler araştırma dışı bırakılmamıştır. Ancak araştırmaya dahil edilen gebe kadın sayısı oldukça düşüktür (1 gebe deksametazon koluna, 3 gebe standart tedavi koluna randomize olmuştur). Gebe COVID-19 olgularında kortikosteroidlerin kullanımına dair veri oldukça azdır.

Gebelik döneminde kortikosteroid tedavi gereksinimi olabilecek bir diğer durum ise preterm eylem varlığında akciğer maturasyonu arttırarak neonatal fayda sağlamak amacıyla antenatal dönemde glukokortikoidlerin preterm eylemi takip eden ilk 7 gün içinde verilmesidir. Bu endikasyonla, plasentadan geçiş oranı en yüksek fakat mineralokortikoid etkisi minimal olan deksametazon ve betametazonun kullanımı önerilmektedir. Metilprednizolon, prednizon, prednizolon, hidrokortizon gibi diğer kortikosteroid tedavi seçenekleri plasentada yoğun metabolize edilerek, plasentadan oldukça düşük oranda geçiş sağlayıp fetüse ulaşabilir. Bu nedenle söz konusu endikasyon için kullanılmaları önerilmez. Bir diğer yandan fetal akciğer maturasyonu için tekrarlayan kortikosteroid kullanımı da nörolojik yan etkileri fetal büyümede kısıtlanma ve neonatal hipoglisemi gibi yan etkilere neden olabilir. Bütün bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda pek çok ulusal sağlık otoritesi ve uzmanlık birliği oksijen desteği veya mekanik ventilasyon gereksinimi olan COVID-19'lu gebelerde kortikosteroid tedavi kullanımını önermektedir. RECOVERY çalışmasında gebeler için prednizolon 40 mg/gün tablet, oral alamayanlar için ise günde 2 kez 80 mg IV hidrokortizon kullanılmıştır. Royal College of Obstetricians orta veya şiddetli COVID-19'u olan gebelerde intravenöz hidrokortizon veya oral prednizolon

kullanımını önermiştir (26). Bir diğer yandan American College of Obstetricians Derneği ise plasentadan geçişi daha zayıf bir tedavi seçeneğinin kullanılmasını, RECOVERY çalışmasında kullanılan deksametazon dozuna eş değer kabul edilen metilprednizolonun oral veya iv 32 mg/gün (tek doz veya bölünmüş dozlarda) kullanılmasını önermektedir (27).

Özetle, gebede kortikosteroid kullanım endikasyonu orta veya ağır COVID-19 tablosu ve fetal akciğer maturasyonunun sağlanması hedeflenmiyor ise, metilprednizolon oral veya iv. 32 mg/gün (tek doz veya bölünmüş dozlarda) kullanılabilir. Eğer gebede kortikosteroid kullanım endikasyonu orta veya ağır COVID-19 tablosu ise ve gebe aynı zamanda preterm doğum riskine sahipse (24 – 33. gestasyon haftaları) 4 doz deksametazon 6 mg 12 saatte bir uygulanabilir (27).

COVID-19'lu gebede nonsteroid antiinflamatuvar tedaviler kullanılabilir mi?

DSÖ, ACOG ve European Medicines Agency (EMA) COVID-19 hastalarında klinik açıdan endikasyon olduğunda nonsteroid antiinflamatuvar tedavilerden kaçınılmasını önermektedir (28, 29). Öncelikli olarak mümkün olan en düşük dozda asetaminofen kullanılabilir (1, 30).

COVID-19'lu gebede antiviral tedavi kullanılabilir mi?

Komplike olmayan COVID-19'lu gebelerin tedavisinde yakın izlem, hidrasyon, istirahat, beslenme ve semptomatik tedavi önceliklidir. Antiviral kullanımı önerilmez. Remdesevir, SARS-CoV-2virüsüne in vitro ve MERS-CoV benzeri koronavirüslere in vitro ve hayvan çalışmalarında etkinliği gösterilmiş bir nükleotid analogudur. Ebola ve Marburg virülü gebelerde daha önce kullanılmış ve fetal toksisite bildirilmemiştir. Bu tecrübelerden hareketle gebe COVID-19'lu hastalarda da kullanılmaktadır. Remdesevirin kullanıldığı randomize kontrollü çalışmalarda gebeler ve laktasyon dönemindeki anneler çalışma dışı bırakıldığından, kullanımı ve etkinliğine dair veri bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığı Rehberi, gebelerde COVID-19 için antiviral uygulanmasında "Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Tedavi Rehberi"nde önerilen tedavi seçeneklerinin, hastanın durumuna göre ve ilaç gebelik kategorisi, risk-yarar oranına göre karar verilmesini önermektedir (30).

COVID-19'lu gebede immünplazma tedavisi faydalı mıdır?

COVID-19'lu gebelerin bir bölümünde immünplazma uygulamaları yapılmış ancak giderek artan sayıda bilimsel veri klinik fayda sağlamadığı yönündedir (31-33).

COVID-19'lu gebede oksijen tedavi hedefleri nelerdir?

COVID-19'lu gebede hedeflenen SpO₂ %95' ve üzeridir. SpO₂, %95 altına düşerse arter kan gazı alınarak PaO₂ ölçülmesi gerekir. Anneden fetüse yeterli oksijen difüzyonu için maternal PaO₂'nin 70 mmHg üzerinde olması istenir. Bu hedeflerin sağlanması için oksijen tedavi, yüksek akım oksijen tedavi yanısıra pron veya sol lateral pozisyonlama uygulanabilir. Yüksek PEEP gereksinimi (ARDS gelişen durumlarda permisif hiperkapni ve ECMO uygulaması yapılabilir. >10 mmHg) olan durumlarda, maternal ve fetal monitorizasyonun gereklidir.

COVID-19'lu gebede venöz tromboemboli profilaksisi gerekli midir?

COVID-19'lu gebelerde venöz tromboemboli sıklığı artmaktadır. ABD, Boston, Brigham's and Women's Hospital kayıtlarına göre, 1 Nisan -23 Kasım 2020 tarihleri arasında doğum yapan 406.446 kadından 6380'inde COVID-19 teşhis edilmiş, COVID-19'lu gebelerde myokard infarktüsü (%0.1 vs. %0.004, p<0.001) ve venöz tromboemboli (VTE) ağır-kritik sıklığı (0.2% vs %0.1, p<0.001), COVID-19 bulunmayan gebelere göre daha fazla saptanmıştır. Gebeliğin kendisi, azalmış mobilite ve dehidratasyonun buna katkı sağladığı düşünülebilir. VTE genellikle ağır-kritik hastalığı bulunan hastanede yatan COVID-19'lu gebelerde artmaktadır. 1212 gebe COVID-19'lu gebenin özelliklerinin incelendiği bir seride VTE insidansı ağır - kritik hastalığı bulunan gebelerde %6 (%95 CI: %2-%11), hafif - orta hastalığı olanlarda %0.2, asemptomatik hastalarda %0 oranında gözlenmiştir (34). Hastaneye yatırılan ağır COVID-19'lu gebelerde profilatik-doz antikoagulan kullanımı önerilmektedir. Birkaç gün içerisinde doğumun gerçekleşmesi beklenmeyen gebelerde enoxaparin 40 mg /gün 1mg/kg 24 saate bir subkutan kullanılabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin kontrendikasyonu bulunan gebelerde, ilk trimesterde anfraksiyone heparin 5000 ünite; ikinci trimesterde 7500-10.000 ünite; üçüncü trimesterde 10.000 ünite, 12 saatte bir subkutan uygulanabilir. Farmakolojik pnömotik kompresyonun kontrendike olduğu olgularda intermitan pnömotik kompresyon uygulanabilir (1). Ağır hastalığı bulunmayan, hastaneye yatışı gerekmeyen veya COVID-19 dışı nedenlerle hastaneye yatan COVID-19'lu gebelerde profilatik antikoagulan kullanımı önerilmez (1).

COVID-19'lu anne emzirebilir mi?

Anne sütü pek çok hastalık için koruyucudur ve kontrendike olduğu durumlar pek azdır (35). Bir tek vaka sunumunda anne sütünde koronavirüs RNA'sı saptanmıştır (36-38), bebek de SARS-CoV-2 pozitif bulunmuştur. Ancak bulaşın hangi yolla olduğu açıklanamamıştır. Pek çok veri, SARS-CoV-2 virüsünün veya bulaşma için potansiyel viral bileşenlerinin anne sütüne geçtiğine dair bilgi sağlamamaktadır. Bu nedenlerle, COVID-19 tanısı ve şüphesi varlığı emzirme için

bir kontrendikasyon kabul edilmemektedir (7). Ancak emzirme sırasında damlacık çekirdeği ile bulaş riski mevcuttur. Bu nedenle bulaş riskinin azaltılmasına yönelik önlemler alınmalı ve anneye bu yönde eğitim verilmelidir. Mümkün olduğunca manuel veya elektikli pompa ile laktasyonun sağlanması, kullanılan pompa, biberon, şişe vb. cihaz ve aletlerin her kullanım sonrası uygun şekilde temizlenmesi ve dezenfeksiyonu gereklidir. Eğer anne doğrudan emzirme konusunda istekliyse, el hijyeni, uygun maskenin kullanılması gereklidir. Pandemi sürecinde dahi emzirmenin önemi, laktasyonun başlanması ve sürdürülmesi konusunda kararlılığın korunması önemle vurgulanmaktadır (7). Şüpheli veya kesin COVID-19 tanılı anne tarafından emziren bebek yakın temaslı kabul edilmeli ve uygun karantina süresi ve koşulları uygulanmalıdır (39).

Sonuç olarak, gebelerin SARS-CoV-2 virüs bulaşından korunmak yapması gerekenler genel popülasyonla aynıdır. Vertikal geçiş (in utero, intrapartum, erken postnatal dönem) ile ilgili bilgilerimiz henüz yetersizdir. COVID-19'lu gebelerin yaklaşık %90'ı evde izleme iyileşmektedir. Ağır hastalık bulguları olan, yüksek ve düşürülemeyen ateş varlığı, oda havasında veya yürüyüş gibi basit aktivite sırasında SpO₂<%95, solunum sayısı>30/dakika olan, obstetrik problem nedeniyle yakın takip gereken, hızlı klinik kötüleşme riski bulunan, hastaneye hızlı ulaşma olanağı bulunmayan ve evde kendini izole etme imkanı bulunmayan gebelerin hastaneye yatırılarak izlemi önerilir. COVID-19'lu gebede hedeflenen SpO₂ %95 ve üzeridir. Komplike olmayan COVID-19'lu gebelerin tedavisinde yakın izlem, hidrasyon, istirahat, beslenme ve semptomatik tedavi önceliklidir. COVID-19'lu gebelerde venöz tromboemboli sıklığı artmaktadır. Hastaneye yatırılan ağır COVID-19'lu gebelerde profilatik-doz antikoagulan kullanımı önerilmektedir. COVID-19 tanısı ve şüphesi varlığı emzirme için bir kontrendikasyon kabul edilmemektedir. Ancak emzirme sırasında damlacık çekirdeği ile bulaş riski mevcuttur. Bu nedenle bulaş riskinin azaltılmasına yönelik önlemler alınmalı ve anneye bu yönde eğitim verilmelidir.

Kaynaklar

1. Berghella V, Hughes Brenna. COVID-19: Pregnancy issues and antenatal care. In: www.uptodate.com. Son erişim 21 Haziran 2021.
2. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et. al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med 2021; 384: 2273-2282.

3. Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 200-201.
4. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et.al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11: 3572.
5. Knight M, Bunch K, Vousden N, et.al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *Bmj* 2020; 369: m2107.
6. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et.al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2020; 370: m3320.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice advisory: Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19 <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-Pregnant-and-Lactating-Patients-Against-COVID-19> (Accessed on February 08, 2021).
8. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et.al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1641-1647.
9. Khan DSA, Pirzada AN, Ali A, et.al. The Differences in Clinical Presentation, Management, and Prognosis of Laboratory-Confirmed COVID-19 between Pregnant and Non-Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18.
10. Karimi L, Makvandi S, Vahedian-Azimi A, et.al. Effect of COVID-19 on Mortality of Pregnant and Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pregnancy* 2021; 2021: 8870129.
11. Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, et.al. Risk factors for illness severity among pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection - Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 22 state, local, and territorial health departments, March 29, 2020 -March 5, 2021. *Clin Infect Dis* 2021.
12. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et. al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2: 100134.
13. Oshay RR, Chen MYC, Fields BKK, et.al. COVID-19 in pregnancy: a systematic review of chest CT findings and associated clinical features in 427 patients. *Clin Imaging* 2021; 75: 75-82.
14. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği. Gebelerde COVID-19 Enfeksiyonu. *Aceses at: <https://www.tjod.org/gebelerde-covid-19-enfeksiyonu/>*. erişim tarihi: 05.06.2021
15. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, et.al. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 565-568.
16. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et. al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29-October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1635-1640.
17. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et.al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 35-53. e33.
18. Rotshenker-Olshinka K, Volodarsky-Perel A, Steiner N, et.al. COVID-19 pandemic effect on early pregnancy: are miscarriage rates altered, in asymptomatic women? *Arch Gynecol Obstet* 2021; 303: 839-845.
19. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, et.al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 391.e391-391.e397.
20. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, et.al. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic. *Jama* 2020; 324: 705-706.
21. Katz D, Bateman BT, Kjaer K, et.al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP) COVID-19 Registry: An analysis of outcomes among pregnant women delivering during the initial SARS-CoV-2 outbreak in the United States. *Anesth Analg* 2021.
22. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et.al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2021; 137: 571-580.
23. Flaherman VJ, Afshar Y, Boscardin J, et.al. Infant Outcomes Following Maternal Infection with SARS-CoV-2: First Report from the PRIORITY Study. *Clin Infect Dis* 2020.
24. Huntley BJE, Huntley ES, Di Mascio D, et.al. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2020; 136: 303-312.

25. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693.

26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus infection in pregnancy. Erişim: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-09-21-coronavirus-lit-search.pdf>. Erişim tarihi:25.06.2021.

27. Saad AF. Corticosteroids in pregnant patients with COVID-19. *Obstet Gynecol* 2020;136(4):823-826.

28. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim Guidance 27 May 2020.

29. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19> (Erişim 19 Haziran, 2021).

30. T.C. Sağlık Bakanlığı Solunum Sistemi Hastalıklarının Yaygın Olduğu Dönemde Sağlık Kuruluşlarında Gebe Takibi, 16 Ekim 2020, Ankara.

31. Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest* 2020; 158:e9.

32. Anderson J, Schauer J, Bryant S, Graves CR. The use of convalescent plasma therapy and remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus 2019 infection: A case report. *Case Rep Womens Health* 2020; 27:e00221.

33. Soleimani Z, Soleimani A. ADRS due to COVID-19 in midterm pregnancy: successful management with plasma transfusion and corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020:1.

34. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et. al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2021;137:571.

35. CDC: Breastfeeding & caring for newborns. Erişim: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fpregnancy-breastfeeding.html. Son erişim tarihi 21.06.2021.

36. Grob R, Conzelmann C, Müller JA, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in human breast-milk. *The Lancet* 2020.

37. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021;181(5):714-717.

38. Tolcher MC, McKinney JR, Eppes CS, et al. Prone Positioning for Pregnant Women With Hypoxemia Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020; 136:259.

39. CDC: Breastfeeding People. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html#BreastfedChild>. Son erişim: 30.06.2021.

19. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu

Prof. Dr. Elif Dağlı

Çocuk Göğüs Hastalıkları Uzmanı

elifzdogli@gmail.com

Doç. Dr. Yasemin Gökdemir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

yasemingokdemir@yahoo.com.tr



Yeni varyantların çocuklarda COVID-19 kliniğine etkisi nedir?

COVID-19 yenidoğan dönemi de dahil olmak üzere her yaşta çocuk ve gençlerde görülmektedir. Çocuklar, asemptomatik olanlar da dahil olmak üzere virüsü çevrelerine bulaştırabilirler.

Çocuklarda SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş vaka sayısı total enfekte kişi sayısının % 1-6'sını oluşturmaktadır. Toplum sürveyans sonuçları, adolesanların COVID-19'a küçük yaşta çocuklardan daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

COVID-19, kliniği kişiden kişiye farklılık göstermekte ve asemptomatik hastalık, üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), septik şok, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. COVID-19'lu çocuklar ve bebeklerde erişkinlere kıyasla daha hafif klinik semptom görülmektedir. Bununla birlikte, bazı çocuklarda COVID-19 ile ağır hastalık gelişebilir; hastaneye yatış, yoğun bakım veya ventilatöre ihtiyaç duyabilirler. Yoğun bakım ünitesine kabul edilmeyi gerektirecek ciddi hastalık insidansı yetişkin popülasyonda yaklaşık % 20 iken çocuklarda ise % 2-3'tür ve çocuk yaş grubunda ölüm nadirdir (1).

SARS-CoV-2 salgınının 1,5 yılını doldurması ile virüste birçok mutasyon ve birkaç farklı varyant saptandı. Aralık 2020 tarihinde ilk olarak İngiltere'de farklı bir varyant saptanmış ve UK varyant (B.1.1.7) olarak isimlendirilmiştir. Ardından İngiltere'de hızla COVID-19 vaka sayıları artmış ve bu virüs türünün çok daha fazla bulaşıcı olduğu ancak öldürücü etkisinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu varyant ile çocuklarda ağır hastalık ve MIS-C riskinin arttığına dair bir kanıt saptanmamıştır (2).

Yeni varyantların COVID-19'a bağlı çocuk ölümleri üzerine etkisini araştırma amaçlı Kuzey Amerika, Güney Kore, İngiltere, Almanya, Fransa, İtalya ve İspanya verileri kullanılarak yapılan çalışma Lancet dergisinde 2021 yılı Mart ayında yayınlanmıştır. Çalışmaya katılan ülkelerdeki çocuklarda COVID-19'a bağlı ölümler 100.000 nüfus başına 0.17 olarak bildirilmiştir. 9-18 yaş arasında ölüm oranı 0-9 yaşa göre daha yüksek olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak, Şubat 2021'e kadar olan sürede çocuk ölümlerinden artış trendi olmak ile birlikte, bu trendin virüsün bulaştırıcılığında artışa bağlı olarak vaka sayısında artış ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yazarların aynı ülkelerde Ocak 2020- Mayıs 2020'ye kadar bildirdiği ilk verilerde COVID-19 ilişkili çocuklarda ölüm oranları, aynı ülkelerde son 5 yılda çocuk ölümlerinde altta yatan hastalıklar ile karşılaştırılmış; flu ile benzer, hatta daha düşük olduğu bildirilmiştir (3).

Ülkemizde Şubat ayı ikinci yarısından itibaren günlük görülen COVID-19 vakaları hızla artarak 3. pik dönemine girilmiş, 16 Nisan tarihinde 63.082 yeni vaka saptanmıştır. Ardından alınan önlemler ile yeni COVID-19 vakalarında azalma başlamıştır. Ancak bu vakalar içindeki UK varyantı oranı çok bilinmemekle birlikte %85'e kadar yeni varyantın görülebildiği düşünülmektedir. Güney Afrika ve Brezilya varyantları da ülkemizde görülmüştür, ancak sıklıkları ve çocuk COVID-19 klinik seyrinde farklılık olup olmadığı bilinmemektedir (4).

Çocuk COVID-19 vakalarında da 3. pik döneminde sağlık çalışanları tarafından artış olduğu gözlemlenmiştir. Ancak Sağlık Bakanlığı tarafından, çocuk hastaların erişkin hastalara oranı Turcovid19 web sitesinde 23 Kasım tarihinden itibaren bildirilmemiştir. Bu nedenle ülkemizde çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonuna varyant virüsün etkisi net bilinmemektedir.

Ülkemizde Mart-Haziran 2020 tarihleri arasında izlenen COVID-19 çocuk ulusal verileri yayınlanmıştır. Üç aylık sürede 1156 doğrulanmış pediyatrik COVID-19 vakası bildirilmiş olup medyan yaş 10.75 (4.5-14.6) idi. Toplam vakaların yaşlara göre dağılımı: 90'ı 1 yaşından küçük (% 7.8), 108'i 1-3 yaş (% 9.3), 148'i 3-6 yaş (% 12.8), 298'i 6-12 yaş (% 25.8), 233'ü 12-15 yaş (% 20.2), 268 vaka 15 yaşın üzerindeydi (% 23.2). En yaygın semptom ateş idi (n=583, % 50.4). En yaygın ikinci semptom ise öksürüktü (n=543, % 46.9). Diğer yaygın semptomlar boğaz ağrısı (n=143, % 12.4), miyalji (n=141, % 12.2), nefes darlığı (n=118, % 10.2), ishal (n=112, %9.7), mide ağrısı (n=71, %6.1) ve burun akıntısı (n=63, %5.4) idi. Hastalar hastalık şiddetine göre sınıflandırıldığında: 263 (% 22.7) asemptomatik, 668 (% 57.7) hafif, 209 (% 18.1) orta derecede hastalık ve 16 (% 1.5) ciddi hastalık saptandı. Toplam vakalar içinde 149 vakanın (% 12.9) altta yatan hastalığı vardı. Ağır hastalığı olan hastaların ise % 56'sında altta yatan bir hastalık saptandı (p <0.01). Hastaneye yatan çocuklarda altta yatan bir hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte (p = 0.38), altta yatan hastalığı olanlarda yoğun bakım ihtiyacı daha yüksekti (p <0.01). Altta yatan hastalığı olan vakaların 47'sinde (% 31.5) astım veya diğer bir akciğer hastalığı saptandı. Beş (%0.4) hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu ve 2 hasta (%0.1) kaybedildi. Çocukların % 75,2'sinde ev içinde SARS-CoV-2 pozitif ebe-

veyn vardı, okul ve sınıf arkadaştan bulaş hiçbir vakada bildirilmedi. Bu veriler varyant virüs öncesi bildirilen verilerdir. Ülkemizde varyant mutasyonların çocuk hastalarda klinik seyrini gösteren güncel bir çalışma henüz yoktur (5).

Çocuklarda uzamış COVID-19 görülüyor mu? Özellikleri nedir?

Akut COVID-19 teşhisi sonrası semptomların bazı yetişkin hastalarda aylarca uzadığı bir durum saptanmış ve “long covid” olarak isimlendirilmiştir.

Buonsenso ve arkadaşları daha önce COVID-19 tanısı almış pediatrik hastalarda kalıcı semptomları değerlendirmiş, hastaların yarısından fazlası, COVID-19’dan 120 gün sonra bile en az bir kalıcı semptom bildirmiş, % 42.6’sı günlük aktiviteler sırasında bu semptomlardan etkilendiğini bildirmiştir. Yorgunluk, kas ve eklem ağrısı, baş ağrısı, uykusuzluk, solunum problemleri ve çarpıntı kronik bulgular arasında en sık görülen bulgulardır. Asemptomatik ve hafif COVID-19 klinik bulguları olan çocuklar da dahil olmak üzere COVID-19’un çocuklarda da uzun süreli etki yapabileceğine dair kanıtlar vardır. Çocuk doktorları özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş çocukların long covid bulguları açısından dikkatli takibini yapmalıdır (6).

Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-C) nedir, tedavide neler kullanılır?

Nisan 2020’nin sonlarında, Amerika ve Avrupa’da çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili; toksik şok sendromu, Kawasaki hastalığı ve ağır sepsis benzeri bir klinik tablo bildirildi ve multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak isimlendirildi. MIS-C’li hastalarda mortalite ve morbiditenin COVID-19’un iyi huylu seyrinden çok farklı olduğu görüldü. Hastaların çoğunda ya geçirilmiş bir SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü vardır ya da serolojik olarak COVID-19 geçirildiği saptandı. MIS-C akut bir enfeksiyondan çok immün aracılı bir komplikasyondur.

Ülkemizde de Sağlık Bakanlığının 20 Mayıs 2021 tarihinde çıkardığı Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberinde MIS-C kriterleri belirlenmiştir. Aşağıda bu rehberde göre MIS-C vaka tanımı bildirilmiştir.

MIS-C vaka tanımı:

1. 0- 21 yaş arası ve
2. 24 saatten uzun süren, >38.0°C ölçülmüş veya ailenin ateş varlığını bildirimini, ve
3. Laboratuvar tetkiklerinde inflamasyon kanıtı (En az 2 veya daha fazla kanıt varlığı), ve

CRP, sedimentasyon, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, LDH, IL-6 seviyesi, nötrofil

sayısı yüksekliği, lenfositopeni, hipoalbuminemi ve

4. Hastaneye yatış gerektirecek ağır hastalık tablosu ve

5. Çoklu organ sistem tutulumu (En az 2 veya daha fazlasının varlığı)

Kardiyovasküler (Şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal eko bulguları, aritmi)

Solunum (Pnömoni, ARDS, pulmoner emboli)

Böbrek (Böbrek yetmezliği)

Nörolojik (Konvülsiyon, inme, aseptik menenjit)

Hematolojik (Koagülopati, d-dimer düzeyi yüksekliği)

Gastrointestinal (Karaciğer enzim yüksekliği, diyare, ileus)

Dermatolojik (Eritrodermi, mukozit, diğer döküntü) ve

6. Alternatif başka tanı olmaması (bakteriyel sepsis, enterovirüs enfeksiyonu gibi miyokardit ile ilişkili enfeksiyonlar, stafilkoksik veya streptokoksik toksik şok sendromları gibi) ve

7. Geçirilmiş veya yeni geçirilmekte olan SARS-CoV-2 enfeksiyon kanıtı (Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı)

SARS-CoV-2 RT-PCR pozitifliği

SARS-CoV-2 seroloji pozitifliği

SARS-CoV-2 antijen pozitifliği

Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içerisinde SARS-CoV-2 pozitif olgu teması

(7).

MIS-C için halen standart bir tedavi rejimi yoktur ve destekleyici tedavi ana stratejidir. Farklı merkezler tarafından çeşitli tedavi stratejileri kullanılmaktadır. IV immünoglobulinler, steroid, aspirin, antikoagülan ve farklı immün modülatörler, tedavide en sık kullanılan ajanlardır ve multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. MIS-C tanısı alan ve BNP veya troponin değerlerinde yükseklik saptanan hastalarda kalp fonksiyonu kapsamlı şekilde değerlendirilmelidir. EKG, ekokardiyogram ve ihtiyaç durumunda kardiyak MRI ile kalp fonksiyonları normalleşene kadar kardiyak fonksiyon yakından takip edilmelidir. Kalp tutulumu olan hastaların tedavisinde immünomodülatör tedavi intravenöz gama globülin (2 g/kg) ve steroid ile başlanmalıdır. MIS-C tanısı alan tüm hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler, antikoagülasyon tedavisi ve düşük doz aspirin önerilir. Glukokortikoidler 1-2 mg / kg dozunda başlanır ve yanıt vermeyenlerde ve özellikle inotropik destek gerektirenlerde ise 10-30 mg / kg doz pulse steroid düşünülmelidir.

Steroid ve IVIG tedavisine dirençli hastalarda, anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) 2 - 10 mg / kg dozunda kullanılabilir.

Stereoide yanıt vermeyen hastalarda; halen tosilizumab rutin kullanımını pediatrik vakalarda önerilmemektedir. Trombosit sayısı normalleşinceye kadar düşük doz aspirin (3 - 5 mg / kg) kullanılması önerilir. D-dimer düzeyleri yükselmiş pıhtılaşma anormallikleri olan hastalar için, enoksaparin antikoagülasyon amaçlı önerilmektedir (8).

SARS-CoV-2 pozitif anneden doğan bebeğe yaklaşım nasıl olmalıdır?

Yenidoğanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun olası bulaş yolları anneden fetüse vertikal geçiş, yakın temas yoluyla bulaş, damlacık yoluyla bulaş (aile üyeleri, ziyaretçiler) ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar olarak sayılabilir. Vertikal bulaş, intrauterin dönemde plasenta aracılığı ile doğum sırasında servikovajinal sekresyonların aspirasyonu veya yutulması ve postpartum periyotta anne sütü aracılığı ile oluşabilir. En sık bulaş anne veya diğer bakıcılardan solunum damlacıkları yoluyla maruziyeti sonucu gerçekleşir.

Klinik bulgular ve hastalık şiddeti: SARS-CoV-2 enfeksiyonu, immunitesi yeterince gelişmemiş olan yenidoğanlarda potansiyel olarak ağır bir hastalık tablosu yapabilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan yenidoğanlar arasında bildirilen belirtiler arasında ateş, letarji, rinore, öksürük, taşipne, dispne, kusma, ishal ve yetersiz beslenme yer alır. Mevcut kanıtlar, yenidoğanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının nadir olduğunu göstermektedir. Yenidoğanlar enfekte olursa, sıklıkla asemptomatik enfeksiyon ya da hafif hastalık gelişir ve çoğunlukla klinik iyi seyreder. Ancak nadiren yenidoğan döneminde de mekanik ventilasyon gerektiren hastalık gelişebileceği bildirilmiştir. Altta yatan tıbbi sorunları olan yenidoğanlarda ve prematür bebeklerde (<37 hafta gebelik yaşı), COVID-19 nedeniyle ciddi hastalık riski daha yüksektir.

Test önerileri: Yeni doğanlarda enfeksiyon belirtileri olup olmadığına bakılmaksızın, SARS-CoV-2 pozitif veya şüpheli olan annelerden doğan tüm yenidoğanların test edilmesi önerilir. COVID-19'u düşündüren belirtileri gösteren yenidoğanlarda ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar da düşünülmelidir. Diğer yaş grubunda olduğu gibi yenidoğan döneminde de ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile SARS-CoV-2 RNA testi yapılarak tanı doğrulanmalıdır. SARS-CoV-2 RNA tespiti yenidoğanlarda nazofarenks, orofarenks veya nazal sürüntü örnekleri kullanılarak yapılabilir. Yeni doğanlarda akut enfeksiyonu teşhis etmek için serolojik test yapılması önerilmez.

Ne zaman test edilmeli: Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 olan annelerden doğan hem semptomatik hem de asemptomatik yenidoğanlardan, annenin semptomlarından bağımsız olarak yaklaşık 24. saatte örnek alınmalıdır. İlk test sonuçları negatifse, test 48. saatte tekrarlanma-

lıdır. 48 saatten önce taburcu edilmesi planlanan asemptomatik yenidoğanlar için 24-48 saat arasında taburcu olmadan önce tek bir test yapılabilir.

Enfeksiyon önleme ve kontrol: Genel olarak, şüpheli veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan anneler ve yenidoğanları, diğer sağlıklı annelerden ve yenidoğanlardan izole edilmeli ve enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamalarına göre takip edilmelidir. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) şüpheli veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan bebeklerin takibinden klinik durumu YYBÜ'ye kabul edilmesini gerektirmedikçe kaçınılmalıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen veya doğrulanmış yenidoğanların YYBÜ'de konumlandırılması, diğer hastaların ve YYBÜ personelinin SARS-CoV-2'ye maruz kalma riskini gereksiz şekilde arttırabilir.

Anne / yenidoğan teması: Anne ve yenidoğan arasında erken ve yakın temasın birçok faydası vardır. Sağlıklı, zamanında doğmuş bir yenidoğanın hastanedeyken bakımı için ideal ortam, genellikle "anne yanı" olarak adlandırılan anne odasıdır. Mevcut kanıtlar, bir yenidoğana ayrı bir odada bakılsa da annenin odasında kalsa da, yenidoğanın SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskinde belirgin fark olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, anneden, bakıcıdan veya SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan diğer kişiden bulaşıcı solunum salgıları ile temas yoluyla yenidoğana SARS-CoV-2 bulaşma potansiyeli vardır. Bu nedenle, tüm bakım vericiler yeni doğmuş bir bebeğin bakımında enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleri (maske takma, el hijyeni) uygulamalıdır. Bebekleri ile aynı odada kalan anneler, emzirmeyi daha kolay öğrenebilir. Emzirme, hem anneler hem de bebekleri için morbidite ve mortaliteyi azaltır. Emziren anneler, emzirirken virüs bulaşma riskini en aza indirmek için maske takma ve el hijyeni gibi önlemler almalıdır.

Şüpheli veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan annelerde izolasyonu sonlandırma kriterleri:

- Semptomlarının ilk ortaya çıkışından bu yana en az 10 gün geçmesi (ağır hastalık veya bağışıklık sistemi baskılanması durumunda 20 güne kadar), ve
- Son ateşlerinin üzerinden ateş düşürücü kullanılmadan en az 24 saat geçmesi, ve
- Diğer semptomların düzelmesidir (9).

Taburculuk için klinik bulguları uygun olan yenidoğanlarda 24 saat ara ile 2 kez alınmış SARS-CoV-2 PCR negatif olması gerekmektedir. Sonuç aileye ve bebeğin ayaktan takibini yapacak hekime iletilmelidir (7).

Çocuklarda aşılama önerileri nelerdir?

Pfizer ve BioNTech firması Mart 2021'de, 12 ila 15 yaşları arasındaki 2.300 ABD'li çocukla yapılan bir çalışmada, aşının COVID-19'u önlemede yüzde 100 etkili olduğunu (bu yaş grubunda yetişkinlere göre daha etkili olduğunu) bildirdi. Çalışma ayrıca, gençlerin aşılama sonrası yetişkinlere göre daha yüksek antikor seviyeleri geliştirdiğini ortaya koydu. Çalışmada, aşı olan hiçbir gencin COVID-19 geliştirmedeği, plasebo grubunda ise 18 gencin enfekte olduğu bildirildi.

Pfizer ve BioNTech aşısının 12-15 yaş arasında kullanımı ilk olarak Kanada'da 6 Mayıs 2021 tarihinde başladı, ardından 11 Mayıs 2021 tarihinde Kuzey Amerika da bu yaş grubunda aşılama programını başlattı.

Moderna ve Johnson & Johnson da dahil olmak üzere diğer aşı firmalarının 12-18 yaş arasındaki çocuklarda aşılarının güvenliğini ve etkililiğini araştıran çalışmaları halen devam etmektedir. Moderna ve Pfizer firmalarının 6 ay-11 yaş arası çocuklarda aşı çalışması halen devam etmektedir (10).

Okul kapanmasının çocuklar üzerine etkileri nelerdir?

SARS-CoV-2 bulaşını önlemek amacıyla dünya genelinde 168 milyondan fazla çocuk Mart 2020 itibarıyla, neredeyse bir yıl boyunca okula gidememiştir. Ek olarak, dünya çapında yaklaşık 214 milyon çocuk veya 7 çocuktan 1'i 2020-2021 öğretim döneminin büyük bölümünde çevrimiçi eğitim almıştır. Ülkemizde de çocukların yaş grubuna göre bazı 1-8 ve 12. sınıflar sadece birkaç ay okula devam etmiş, ara sınıflarda ise okul hiç açılmamış, yıl boyu çevrimiçi ders yapılmıştır.

SARS-CoV-2 salgını süresi dünyada 1.5 yıla yaklaşmakta olup, gelişmiş ülkelerde salgını kontrol altına almak için okulları kapatma kararının son çare olarak kullanılması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği oluşmuştur. Proaktif okul kapanmalarının çocuklar üzerindeki olumsuz fiziksel, zihinsel sağlık ve eğitimsel etkisinin muhtemel faydalarından daha ağır olduğu düşünülmektedir (11). Okulların kapatılması öğrencinin sınıf arkadaşlarıyla bağını ve fiziksel aktivite fırsatlarını azaltmaktadır. Çevrimiçi dersler nedeniyle çocukların ekran maruziyeti uzamakta ve sosyal medya uygulamalarının uzun süreler kullanılmasına zemin hazırlamaktadır. Bu maruziyet çocuklarda uyku güçlüklerine ve kabuslara neden olabilmektedir. Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada SARS-CoV-2 salgınının öğrencilerin ruh sağlığı üzerindeki negatif etkisi gösterilmiştir (12).

Pandeminin getirdiği diğer bir sorun da ekonomik sorunlar ve yoksullukta artmadır. Aileler COVID-19 nedeniyle gelir kaynaklarını kaybettikçe ve küresel ekonomi kötüleştikçe, daha fazla aile maddi olarak yoksullaşmaktadır. Pandeminin neden olduğu küresel sosyoekonomik kriz, yapılan projeksiyonlara göre, gelişmekte olan ülkelerde 142 milyon daha fazla yoksul aile çocu-

ğu ortaya çıkaracaktır. Bu nedenle pandemide global yaklaşım ve eşitsizliklerin ortadan kaldırılması için gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerin desteklenmesi önemlidir (13).

COVID-19 yenidoğan dönemi de dahil olmak üzere her yaşta çocuk ve gençlerde görülmektedir. Çocuklar, asemptomatik olanlar da dahil olmak üzere virüsü çevrelerine bulaştırabilirler.

Şubat 2021'e kadar olan sürede çocuk ölümlerinden artış trendi olmak ile birlikte, bu trendin virüsün bulaştırıcılığında artışa bağlı olarak vaka sayısında artış ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Asemptomatik ve hafif COVID-19 klinik bulguları olan çocuklar da dahil olmak üzere COVID-19'un çocuklarda da uzun süreli etki yapabileceğine dair kanıtlar vardır.

MIS-C tanısı alan tüm hastalarda geniş spektrumlu antibiyotikler, antikoagülasyon tedavisi ve düşük doz aspirin önerilir. Glukokortikoidler 1-2 mg / kg dozunda başlanırlar ve yanıt vermeyenlerde ve özellikle inotropik destek gerektirenlerde ise 10-30 mg / kg dozda pulse steroid düşünülmelidir.

Yeni doğanlarda enfeksiyon belirtileri olup olmadığına bakılmaksızın, SARS-CoV-2 pozitif veya şüpheli olan annelerden doğan tüm yenidoğanların test edilmesi önerilir.

Kaynaklar

1. CDC. Available at: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children/symptoms.html
2. RCPCH. COVID-19 - research evidence summaries. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-research-evidence-summaries>. Son erişim 30.06.2021.
3. Bhopal SN, Bagaria J, Olabi B, et al. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5(5):e12-e13.
4. TURCOVID19 - Türkiye > Türkiye - Genel Durum. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/> Son erişim 30.06.2021.
5. Karbuz A, Akkoc G, Bedir Demirdag T, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Features of Children With COVID-19 in Turkey. *Front Pediatr* 2021;9:631547.
6. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr* 2021 Apr 9. doi: 10.1111/apa.15870.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavi. Available at: <https://>

covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38596/0/covid-19rehbericocukhastayonetimivetedavipdf.pdf. (saglik.gov.tr) (20 mayıs 2021 tarihli güncelleme).

8. Adeyinka A, Bailey K, Pierre L, et al. COVID 19 infection: Pediatric perspectives. J Am Coll Emerg Physicians Open 2021;2(1):e12375.

9. American Academy of Pediatrics. Perinatal SARS-CoV2 Infection and Neonatal COVID-19: A 2021 Update. Available at: <https://neoreviews.aappublications.org/content/neoreviews/22/5/e284.full.pdf>. Son erişim 28.06.2021.

10. Janice Hopkins Tanne. Covid-19: FDA authorises Pfizer vaccine for children 12-15. BMJ 2021;373:n1204.

11. COVID-19 in children and the role of school settings in transmission - first update (www.europa.eu).

12. Guo YF, Liao MQ, Cai WL, et al. Physical activity, screen exposure and sleep among students during the pandemic of COVID-19. Sci Rep 2021;11(1):8529.

13. COVID-19 and children-UNICEF DATA. Available at: <https://data.unicef.org/covid-19-and-children/>. Son erişim 28.06.2021.

20. SARS-CoV-2 aşılıarı

Prof. Dr. Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

makova@hacettepe.edu.tr



Küresel boyutta aşılama son durum nedir?

12 Haziran 2021 tarihi itibarıyla dünyada kaydedilen COVID-19 olgu sayısı 175 milyonu aşarken, hastalığa bağlı 3.8 milyona yakın ölüm saptanmıştır (1). COVID-19 pandemisi sürecinde rekor sayılabilecek sürede geliştirilen pek çok aşı içinden 6 tanesine Haziran 2021 tarihi itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kullanım onayı verilmiştir (bkz. Tablo 1) (2,3). Öte yandan farklı ülkelerde sağlık otoriteleri tarafından onay verilen 16 COVID-19 aşısı bulunmaktadır (4). Dünyanın farklı ülkelerinde 2.3 milyar dozu aşkın aşı uygulaması gerçekleştiği bildirilmektedir (1). Ancak ülkeler arasında aşı uygulanan nüfus açısından ciddi farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, İsrail tüm nüfusunun yaklaşık %60'ını tam olarak aşlamışken, bu oran ABD'de %42.5, Almanya'da %25, Türkiye'de %16 civarındadır (5). Buna karşın gelişmekte olan ülkelerde aşıya erişim ciddi derecede sorunlu durumdadır. Örneğin Mayıs ortası itibarıyla Afrika ülkelerine toplam 38 milyon doz aşı sevk edilmişken, bunun 23 milyon dozu uygulanmıştır. Toplam 1.2 milyar insanın yaşadığı kıtada bu rakamlar dünyada yapılan aşı miktarının %2'sinden azının kullanılabilmesine işaret etmektedir (6). Üstelik bu aşılıarın %83'ü kıtanın nispeten daha gelişmiş 10 ülkesinde yapılmıştır.

COVID-19 pandemisinin seyrini etkilemede iki önemli faktörün varlığı kabul edilmektedir. Bunlardan ilki toplumda COVID-19 aşılıarının uygulanma hızı ve yaygınlığı, diğeri ise halen bilinen SARS-CoV-2 varyantlarının türü ve yaygınlığı ile bu varyantların aşı ve doğal bağışıklık yoluyla gelişen antikorlara duyarlılığıdır. Etkin aşılama kampanyalarının uygulandığı ülkelerde salgın kontrol altına alınırken (örn. İsrail ve ABD), aşılamanın yüksek oranda yapılmasına karşın antikor duyarlılığı düşük varyantlar dolayısıyla hastalığın tam kontrol altına alınmadığı ülkeler de mevcuttur (örn. İngiltere). Halen çok sayıda aşının pre-klinik ve klinik çalışmaları da devam etmektedir. DSÖ tarafından kayıt altına alınmış ve klinik çalışmalarda denenilen 102 aşı aday varken, klinik öncesi çalışmalarda kullanılan 185 aday molekül olduğu bildirilmektedir (7).

Aşı geliştirme aşamaları nelerdir?

Kısaca hatırlatmak gerekirse yeni aşı geliştirme çalışmaları aynen yeni ilaç geliştirilmesinde olduğu gibi esas olarak 4 fazda gerçekleştirilmektedir (8). Bunlardan Faz I'de aşı genellikle 50-100 kadar gönüllü üzerinde güvenilirlik ve etkin dozun saptanması amacıyla uygulanmakta, bu fazda etkili ve güvenli olduğu saptanan doz aşı daha çok sayıda ve farklı yaşta sağlıklı ve bazen altta yatan hastalığı olan gönüllülerde çoğu kere plasebo kontrollü olarak Faz II çalışmalarda denenmektedir. Klasik bir Faz II çalışmasında gönüllü sayısı 400-1000 arasındadır. Bu aşamada da etkin ve güvenilir olduğu gösterilen aşı on binlerle ifade edilen ve değişik yaş ve sağlık/altta yatan hastalık özelliklerine sahip geniş gönüllü topluluklarında plasebo kontrollü olarak Faz III aşamasında kullanılmaktadır. Bu faz çalışmaları sonucu yine etkin ve güvenilir bulunan aşı(lar) sağlık otoritelerine ruhsat onayı için başvurup, bu onayın alınmasından sonra kişilerin kullanımına sunulmak üzere pazarlanmaya başlanmaktadır. Aşının acil kullanım onayı veya ruhsat alması sonrası yapılan çalışmalar Faz IV çalışma olarak adlandırılıp, artık bu aşamada plasebo kullanımı söz konusu olmamaktadır. Bu durumda ruhsatlanmış iki aşının etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılması için bir Faz IV çalışma yapılabilir veya ruhsatlı aşı ile uzun süreli bir gözlemsel çalışma ile etkinlik ve güvenilirlik verisi toplanabilir. COVID-19 pandemisi sırasında durumun aciliyeti gözönüne alınarak çoğu erken faz çalışmaları Faz I ve II kombine olarak yapılmıştır.

DSÖ tarafından onaylanan ya da değerlendirme aşamasında olan ve Tablo 1'de genel özellikleri sıralanan 12 aşından 4 tanesi virüsün inaktive edilmesiyle elde edilirken, 4 aşıda insanda replike olma özelliğini kaybetmiş adenovirüslerin viral vektör olarak kullanılarak SARS-CoV-2'ye özgül genetik materyalin antijen olarak insana verilmesi yöntemi kullanılmaktadır. 2 aşıda ise virüsün diken ("spike") proteinlerini kodlayan m-RNA'nın bir lipid nanomolekül içinde aşı olarak kullanımını söz konusudur. Son olarak virüsün antijenik özellikteki proteinlerinin mikroskobik partiküller üzerine yerleştirilmesi ile hazırlanan bir başka aşının da tamamlanan Faz III çalışma sonuçları kısa süre önce üretici firma (Novavax) tarafından duyurulmuş ve aşının %90.4 semptomatik hastalığı önlediği açıklanmıştır (9). Hepsi DSÖ tarafından onaylanmamış olmakla birlikte dünyanın farklı ülkelerinde yerel otoriteler tarafından onay verilerek kullanılmakta olan toplam 17 farklı COVID-19 aşısı mevcuttur (10).

Faz III çalışmaları tamamlanan ve DSÖ tarafından onaylanan aşılarla ilgili son bilgiler nelerdir?

Aşağıda Faz III çalışmaları tamamlanıp, yayınlanan ve DSÖ tarafından onay verilen aşılarla ilgili bilgiler, aşı üretme yöntemine göre sıralanarak kısaca açıklanmıştır.

mRNA aşıları:

- **BionTech /Pfizer aşısı (Comirnaty, Tozinameran, BNT162b2):** Yukarıda da belirtildiği üzere lipid nanomoleküller içine yerleştirilmiş, virüsün diken proteinini kodlayan mRNA ile geliştirilen bu aşının Faz III çalışması yaklaşık 44.000 gönüllüde plasebo kontrollü olarak gerçekleştirilmiştir. Üç hafta arayla iki doz olarak uygulanan aşının etkinliği 16 yaş ve üzerindeki gönüllülerde %95 olarak saptanmış, 65 yaş üzerinde de aşının benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (11), Başlangıçta yaklaşık -70 °C'de saklanması gerektiği belirtilen aşı, yapılan stabilizasyon çalışmaları sonucunda -15 ile -25 °C arası sıcaklıklarda iki hafta süreyle, standart buzdolabı sıcaklığında ise (+4 °C) 5 gün süreyle saklanabilir bulunmuş (12), bu değerler FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır (12). İsrail'de toplumsal aşılama çalışmalarında aşının ikinci dozundan sonra semptomatik hastalıktan koruma oranının %94, hastaneye yatışı önlemede %87, ağır COVID-19'dan korumada ise %92 etkililiği olduğu gösterilmiştir (13). Tek doz sonrası ikinci haftada aşının hastalıktan koruma oranının %80 civarında olduğu da saptanmıştır (13). Bu aşı Türkiye'de de yaklaşık 500 gönüllü üzerinde çift-kör, plasebo kontrollü olarak bir Faz III çalışmada kullanılmıştır. Halen ülkemizde yaygın olarak Sağlık Bakanlığı tarafından toplum aşılama çalışmaları için kullanılmaktadır. FDA ve EMA aşının 12 yaş üzerinde kullanımına onay vermiş durumdadır. Aşı dünyada hali hazırda 88 ülkede acil kullanım onayı almış olarak kullanılmaktadır (10).

- **Moderna/NIAID aşısı (mRNA-1273):** Bu aşı da bir önceki gibi bir mRNA aşısı olup, ABD'de yapılan Faz III çalışmada yaklaşık 30.000 gönüllüde plasebo kontrollü olarak kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçları aşının COVID-19'u önlemede %91.4 oranında etkin olduğuna işaret etmektedir (14). Çalışmaya katılan gönüllülerin hepsi >18 yaş olup, yüksek risk grupları (>65 yaş ve/veya altta yatan kronik hastalığı olanlar) çalışma popülasyonunun %42'sini oluşturmaktadır. Rapora göre çalışmaya katılan gönüllülerde ciddi bir advers olaya rastlanmamıştır. Aşının stabilitesi -20 °C'de 6 ay, 2-8 °C'de 30 gün ve oda ısısında 24 saat olarak belirlenmiştir. Moderna aşısı halen 53 ülkede acil kullanım onayı çerçevesinde kullanılmaktadır. Firma 25 Mayıs 2021 tarihinde aşının 12-17 yaş adolesanlarda da etkili olduğunu duyurmuştur. Halen aşının 6 ay ve üzeri bebekler ve çocuklarda etkinliğini araştırmaya yönelik bir çalışma da devam etmektedir.

Adenovirüs vektör aşıları:

- **Oxford/Astra-Zeneca aşısı (Vaxzevria, AZD1222, Covishield):** Bu aşı virüsün diken proteinini kodlayan genetik materyalinin non-replikatif bir şempanze adenovirüsü aracılığı ile 0 ve 28. günlerde iki doz uygulanmasıyla İngiltere ve Brezilya'da 11636 gönüllü üzerinde Faz III, plasebo kontrollü çalışmalarda denenmiştir. Aralık 2020 başında yayınlanan çalışmanın öncül sonuçlarına göre İngiltere'de yapılan çalışmada 2471 gönüllü yanlılıkla aşının ilk

dozunu yarı miktarda almış, takip eden 2. aşılama ise tam doz aşı ile yapılmıştır. Bu grupta antikör gelişme oranı %90 olarak saptanırken, her iki aşısının da tam doz yapıldığı 8895 gönüllüde antikör gelişme oranı %62 olarak bulunmuştur (15). Bu durumun nedeni henüz açıklanamamakla birlikte, öne sürülen varsayımlar arasında düşük dozdaki ilk aşının T hücre yanıtını daha iyi uyardığı veya adenovirüs vektörüne karşı da gelişmesi olası antikörlerin düşük dozda daha az geliştiği veya hiç gelişmediği ya da düşük dozun “hafıza” immün hücreleri daha iyi uyardığı olasılıkları yer almaktadır (16). İngiltere’de gerek bu sakıncanın ortadan kaldırılmasına yönelik, gerekse pandemi sırasında mümkün olduğunca çok sayıda kişinin tek doz aşı ile aşılmasını sağlamak amacıyla iki doz aşı arasındaki süre 12 haftaya çıkartılmıştır. Yapılan analizlerde bu sürenin >12 hafta olması durumunda aşının koruyucu etkinliğinin <6 hafta aralıkla yapılan iki doza kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir (%55.1’e karşın %81.3). Saptanan nötralizan antikör düzeyleri de iki doz arasının uzun olduğu kişilerde en az 2 kat daha fazla olarak saptanmıştır (17). Bu aşının önemli özelliklerinden birisi halen kullanılan aşılarda en ucuz olması (doz başına fiyat 3-4 USD) ve standart buzdolabı ısısında uzun süre saklanabilmesidir.

- **Gamaleya aşısı (Sputnik V, Gam-Covid-Vac):** Rusya’da Gamaleya Enstitüsü tarafından geliştirilen bu aşı, ilk dozda Adenovirüs26 (Ad26), 21 gün sonra yapılan ikinci dozda ise Adenovirüs 5 (Ad5) ’in vektör olarak kullanıldığı biçimde yapılmıştır. Yaklaşık 20.000 gönüllüde yapılan plasebo kontrollü bir Faz III çalışmanın sonuçlarına göre aşının etkinliği %91.6 olarak rapor edilmiştir (18). Sputnik V aralarında ülkemizin de olduğu 68 ülkede acil kullanım onayı almıştır. Sonuçları yayınlanmamış olmakla birlikte aşığı geliştiren grup sadece Ad26 dozunun verildiği grupta etkinliğin %79.4 olduğunu duyurmuşlar ve bu aşığı “Sputnik Light” olarak adlandırmışlardır. Aşı bu isimle Rusya’da 6 Mayıs’ta kullanım onayı almıştır.

- **Janssen (Johnson & Johnson) aşısı (Ad26.CoV2.S):** Bu aşı Ad26 vektörü kullanılarak geliştirilmiş olup, tek doz halinde uygulanmaktadır. Yaklaşık 20.000 gönüllüde yapılan Faz III çalışmasının sonuçlarına göre aşı sonrası 28. günde orta şiddette hastalığı önlemede etkinlik %66.1, ağır hastalığı önlemede %85.4 olarak saptanmıştır. Aynı rakamlar varyant bir virüsün dominant olarak görüldüğü Güney Afrika’dan elde edilen sonuçlara göre %64 ve %81.7 olarak belirlenmiştir (19).

İnaktive virüs aşıları:

- **Sinovac aşısı (CoronaVac):** Çin kökenli bir üretici tarafından üretilen inaktive virüs aşısı olarak Brezilya, Türkiye, Endonezya, Çin ve Şili’deki Faz III çalışmalarda denenmiştir. Aşının etkinliği Türkiye’de 24 merkezde 18-59 yaş aralığındaki 10.000’den fazla gönüllüde yapılan plasebo kontrollü Faz III çalışmada, 0-14 aralığında aşılan gönüllülerde, 2. dozdan 14 gün

ve sonrasında aşının semptomatik hastalığa karşı koruyuculuğu %83.5 olarak saptanmış, bu oranın hastaneye yatmayı gerektirecek ağır hastalığı önlemede %100 olduğu gösterilmiştir (20). Aşının yan etkilerinin aşı grubunda plaseboya kıyasla daha fazla olmakla birlikte, yaşamı tehdit edecek boyutta ciddi yan etkiye rastlanmamıştır. Brezilya, Şili ve Endonezya’dan bildirilen ancak henüz hakemli bilimsel dergilerde yayınlanmamış sonuçlara göre aşının semptomatik orta şiddette hastalığı önlemede etkinliği %50-67 arasında değişmektedir (21). Ülkemizde CoronaVac 13 Ocak 2021 tarihinde acil kullanım onayı almış olup, halen toplumsal aşılama için kullanılan iki aşılardan bir tanesidir. Dünyada halen 29 ülkede acil kullanım onayı kapsamında kullanılmaktadır.

- **Sinopharm aşısı (BIBP-CorV):** ‘Beijing Institute of Biological Products’ tarafından üretilen iki inaktive aşının 18 ve üstü yaşta yaklaşık 40.000 gönüllüde yapılan Faz III plasebo kontrollü çalışma sonuçlarına göre, aşılarda etkinliği %72.8 ve %78.1 olarak saptanmıştır (22). Çalışmada aşılarda ortama 77 günlük takip süresi içinde yan etki profili açısından ciddi sorun yaratmayan güvenilir aşılarda olduğu da gösterilmiştir. Bu aşılarda halen 53 ülkede acil kullanım onayı kapsamında kullanılmaktadır.

SARS-CoV-2 varyantlarına karşı aşılarda etkinliği nasıldır?

- **BionThec /Pfizer aşısının** İngiltere varyantı (B.1.1.7, alfa varyantı) üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Güney Afrika varyantı (B.1.351, beta varyantı) üzerine etkinlik ise bu aşıyla %75 olarak rapor edilmiş olup, ağır ve fatal hastalığı önleme açısından %90 üzerinde olarak bildirilmiştir (23). Brezilya varyantı (P.1, gama varyantı) üzerine aşının etkili olduğu gösterilmiştir (24). Hindistan varyantı (B.1.617, delta varyantı) aşı antikörlerine karşı 7 kat daha dirençli olmakla birlikte, hala aşının bu varyanta karşı nötralizan antikör geliştirebildiği kabul edilmektedir (25).

- **Moderna aşısının** Güney Afrika varyantına karşı 9-14 kat daha az etkili olduğu saptanmıştır (26).

- **Oxford/Astra Zeneca aşısının** İngiltere varyantına karşı etkinliği hafifçe azalmakla birlikte devam etmekte, Güney Afrika varyantına karşı ise etkinliği pratik olarak yoktur (27,28).

- **Johnson & Johnson aşısının** Güney Afrika varyantına karşı orta şiddette hastalık için %64, ağır hastalık içinse %82 koruyucu olduğu gösterilmiştir (19).

- **Sinovac aşısının** İngiltere ve Kaliforniya (B.1.429) varyantlarına karşı etkinliğinin 2020 yılı ortasından itibaren dünyada dominant mutant hale gelen SARS-CoV-2 D614G virüsü kadar etkili olduğu ve nötralizasyon sağladığı gösterilmiştir (29). Ancak New York (B.1.526) varyantına karşı nötralizan etkinlik 4 kat, Brezilya varyantına karşı 3.9 kat, Güney Afrika

varyantı için 5.3 kat azalmaktadır (29).

SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşular hamilelerde kullanılabilir mi?

mRNA aşısı yapılan >35.000 kadından elde edilen veriler, sadece enjeksiyon yerinde ağrının hamilelerde daha fazla görüldüğüne işaret etmektedir (30). Yaklaşık 4000 hamilenin katılıp, 827'sinin doğum yaptığı bir "registry" çalışmasında düşük, erken doğum, düşük gestasyonel yaş, konjenital anomali ve neonatal ölüm aşılınmayan hamilelerle aynı sıklıkta saptanmıştır (31). 30 hamile ve 16 lohusada yapılan küçük bir çalışmada Pfizer/BionThec ve Moderna aşısı ile aşılınmış kadınlarda humoral ve hücrel immünitinin geliştiği, antikorların kord kanında ve sütte de saptandığı belirlenmiştir (32). CDC hamile veya laktasyon dönemindeki annelere ABD'de onaylı aşularla COVID-19 bağışıklaması yapılabileceğini belirtmektedir. Ancak bu durumda yine de kişinin kendi kararını vermesinin önemine işaret etmektedir. (33).

Aşıya bağlı gelişen yan etkiler nelerdir (34)?

Genel olarak COVID-19 aşularına bağlı yan etkiler genellikle 2. dozdan sonra daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Lokal ve sistemik yan etkiler içinde, enjeksiyondan sonra 24-48 saat süren enjeksiyon yerinde ağrı, ateş, halsizlik ve kırgınlık, baş ve kas ağrıları rapor edilmektedir. mRNA aşuları ile yaklaşık 100.00 doz başına 1 aşılarda anaflaktik reaksiyon saptanmıştır. Aynı aşularla Şubat 2021 ortalarında toplam 20 olguda trombositopeni ve kanama gözlenmiştir. Bu vakaların hiçbirinde tromboz saptanmamıştır.

Öncelikle Astra/Zeneca aşısı olanlarda önce Avrupa'nın farklı ülkelerinde 1:26.000 ile 1:126.000 sıklıkta serebral venöz tromboz, splenik tromboz ve arteriyel tromboza eşlik eden trombositopeni ve buna bağlı kanama olguları rapor edilmeye başlanmıştır. Benzeri tablolar daha az sıklıkta Janssen aşısı olanlarda da gözlenmiştir. "Vaccine induced thrombotic thrombocytopenia" (VITT) olarak adlandırılan bu tablo, önceleri sadece 60 yaş altında ve kadınlarda daha sık görülüyor olarak rapor edilse de 60 yaş üzerinde ve erkeklerde de görülebileceği bildirilmiştir. Bu vakalar nedeniyle aşı Danimarka'da tamamen kullanımdan kaldırılmış, başka Avrupa ülkelerinde de 50-60 yaş altında uygulanmamaya başlanmıştır. Bu tablodan "Platelet Factor 4"e karşı gelişen antikorlar ve bu aracılıkla tetiklenen inflamatuvar reaksiyonun yol açtığı protrombotik yanıt sorumlu tutulmaktadır. Bir başka adenoviral vektör aşı olan Sputnik V ve Sputnik light ile benzer vakalar tanımlanmamış olsa da, bu aşuların henüz özellikle Oxford/Astra Zeneca aşısı kadar yaygın uygulanmıyor olması ve uygulandığı ülkelerde izlem sistemlerinin yeterli olmaması dikkate alındığında, bu tür bir yan etkinin gelişiyor olmasının tamamen ekarte edilemeyeceği görüşü ortaya çıkmaktadır. VITT tedavisinde heparin ve trombosit transfüzyonu kullanımı

kontrendike olup, erken dönemde başlanan intravenöz immünglobülin hastalığın etkin kontrolünü sağlamaktadır.

Özellikle 12-30 yaş arası adölesan ve genç erişkinlerde mRNA aşısı sonrası ortaya çıkan myokardit ve perikardit olguları yakın zamanda tanımlanmaya başlamıştır. CDC ve FDA'nın 10 Haziran 2021 tarihli bir danışma grubu toplantısında sunulan verilere göre 31 Mayıs itibariyle ABD'de 12-15 yaş arsında 3.26 milyon, 16-25 yaş arasında ise 19.84 milyon doz aşı yapılmıştır (35). Bu tarihe kadar yine ABD'de Pfizer/BionTech aşısı sonrası 488, Moderna aşısı sonrası 301 perikardit ve/veya myokardit olgusu saptanmıştır. Olguların yaklaşık 2/3'ü 2. doz sonrasında ortaya çıkmıştır. Hastalık aşı sonrası median 2-3 gün içinde (alt-üst sınır 0-80) gözlenmiştir. Median hasta yaşı ilk doz sonrası vakalar için 30 (12-94), 2. doz sonrası görülen vakalar için 24 (14-87) olarak belirlenmiştir. Bu rakamlar değerlendirildiğinde 16-24 yaş grubunda aşılarda beklenenden 2-4 kat daha fazla perikardit/myokardit olgusu olduğu ortaya çıkmaktadır. Olguların daha çok 2. doz sonrasında ve erkeklerde olduğu belirlenmiştir. Yine elde olan verilere göre olguların büyük çoğunluğu (en azından %81'i) tamamen iyileşmiştir. Hastalığın görülme sıklığı 1 milyon 2. doz başına yaklaşık 16 olgu olarak rapor edilmiştir.

mRNA ve adenovirüs vektör aşularında görülen bu tür ciddi yan etkilerin hiçbirisi inaktive aşularla gösterilmemiştir. Henüz kısa sayılabilecek takip sürelerinde de olsa yan etkilerin azlığı bu aşuların güvenli olduğuna dair erken kanıtları oluşturmaktadır (20-22).

Karışık aşı uygulamaları nelerdir?

Farklı COVID-19 aşularının kullanıma girmesi ve aşular arasında hem etkinlik (nötralizan antikor üretimi, hücrel bağışıklık yanıtı), hem de yan etki sıklığı açısından farklılıkların olması ilk ve ikinci doz aşuların farklı aşularla yapılabilirliği konusunda araştırmaların yapılmasına yol açmıştır. Daha çok adenovirüs vektör ve mRNA aşuları ile yapılan bu tür kombine uygulamalarda 2. doz sonrası daha çok sistemik yan etkinin ortaya çıktığı gözlenmiştir (35). Çoğu yan etki 2. dozdan sonraki 48 saat içinde rapor edilmiştir. İspanya'da yapılan bir çalışmada ilk dozu Oxford/AstraZeneca olarak alan 673 gönüllünün 8-12 hafta sonra 441'i Pfizer/BionTech, 232'si ise Oxford/AstraZeneca aşısı ile aşılınmıştır. Antikor düzeyleri karışık aşılarda 7 kat artarken diğer grupta 3 kat artmıştır (36). Çalışmada ciddi bir yan etki rapor edilmemiştir. Henüz inaktive aşularla bu tür kombinasyonlara ilişkin herhangi bir klinik çalışma rapor edilmemiştir.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 geliştirilmekte olan aşı listesinde yer alan ve Faz III klinik çalışmalarda kullanılan aşilar

| Üretici Firma-Kurum/ Ülke | Aşı tipi | Doz sayısı | Doz aralığı | Onay durumu |
|--|---|------------|-------------|--------------------------|
| Sinovac- Çin | İnaktive | 2 | 0-28 gün | Onaylanmış |
| Sinopharm / BIBP- Çin | İnaktive | 2 | 0-21 gün | Onaylanmış |
| Sinopharm/WIBP- Çin | İnaktive | 2 | 0-21 gün | Değerlendirme aşamasında |
| Bharat Biotech- Hindistan | İnaktive | 2 | 0-28 gün | Değerlendirme aşamasında |
| Oxford Üniv./ AstraZeneca-İngiltere | Non-replike viral vektör-ChAdOx1-S | 2 | 0-28 gün | Onaylanmış |
| Cansino BIB- Çin | Non-replike viral vektör-Adenovirüs Tip 5 | 1 | | Değerlendirme aşamasında |
| Gamaleya Ens.- Rusya | Non-replike viral vektör- 2 ayrı tip adenovirüs | 2 | 0-21 gün | Değerlendirme aşamasında |
| Janssen- ABD | Non-replike viral vektör- Adenovirüs tip 26 | 1 | | Onaylanmış |
| Novavax- ABD | Protein subunit | 2 | 0-21 gün | Değerlendirme aşamasında |
| Moderna/NIAID- ABD | Enkapsüle mRNA | 2 | 0-28 gün | Onaylanmış |
| Bionthec/Fosun Pharma/ Pfizer- Almanya/ABD | Enkapsüle mRNA | 2 | 0-21 gün | Onaylanmış |
| Curevac-Almanya | Enkapsüle mRNA | 2 | 0-28 gün | Değerlendirme aşamasında |

COVID-19 pandemisi sürecinde rekor sayılabilecek sürede geliştirilen pek çok aşı için 6 tanesine Haziran 2021 tarihi itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kullanım onayı verilmiştir

COVID-19 pandemisinin seyrini etkilemede iki önemli faktörün varlığı kabul edilmektedir. Bunlardan ilki toplumda COVID-19 aşılarının uygulanma hızı ve yaygınlığı, diğeri ise halen bilinen SARS-CoV-2 varyantlarının türü ve yaygınlığı ile bu varyantların aşı ve doğal bağışıklık yoluyla gelişen antikorlara duyarlılığıdır.

BionThec /Pfizer aşısına FDA ve EMA 12 yaş üzerinde kullanımına onay vermiş durumdadır. Aşı dünyada hali hazırda 88 ülkede acil kullanım onayı almış olarak kullanılmaktadır.

Moderna aşısı halen 53 ülkede acil kullanım onayı çerçevesinde kullanılmaktadır. 25 Mayıs 2021 tarihinde aşının 12-17 yaş adolesanlarda da etkili olduğu duyurulmuştur. Halen aşının 6 ay ve üzeri bebekler ve çocuklarda etkinliğini araştırmaya yönelik bir çalışma da devam etmektedir.

Ülkemizde CoronaVac 13 Ocak 2021 tarihinde acil kullanım onayı almış olup, halen toplumsal aşılama için kullanılan iki aşidan bir tanesidir. Dünyada halen 29 ülkede acil kullanım onayı kapsamında kullanılmaktadır.

CDC hamile veya laktasyon dönemindeki annelere ABD’de onaylı aşılarla COVID-19 bağışıklaması yapılabileceğini belirtmektedir. Ancak bu durumda yine de kişinin kendi kararını vermesinin önemine işaret etmektedir.

Kaynaklar

1. The Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). COVID-19 dashboard. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Accessed: 12.6.2021.
2. World Health Organization. Guidance document. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. 03 June 2021. <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status%20of%20COVID-19%20Vaccines%20within%20WHO%20EUL-PQ%20evaluation%20process%20-%203%20June%202021.pdf>. Accessed: 12.06.2021.
3. Mallapaty S. WHO approval of Chinese CoronaVac COVID vaccine will be crucial to curbing pandemic. Nature 4 June 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-01497-8>.

4. https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_COVID-19_vaccine_authorizations. Accessed: 12.6.2021
5. Coronavirus (COVID-19) vaccinations. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Accessed: 12.6.2021.
6. Ighobor K. Limited supplies slow COVID-19 vaccination in Africa. <https://www.un.org/africarenewal/magazine/june-2021/limited-supplies-slow-covid-19-vaccination-africa>.
7. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. June 11, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Accessed: 15.6.2021.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine testing and the approval process. <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/test-approve.html>.
9. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 90% Overall Efficacy and 100% Protection Against Moderate and Severe Disease in PREVENT-19 Phase 3 Trial. June 14, 2021. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-90-overall-efficacy-and>.
10. Tracking Coronavirus Vaccinations Around the World. 16 June 2021. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>.
11. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
12. Pfizer And Biontech Submit Covid-19 Vaccine Stability Data At Standard Freezer Temperature To The U.S. FDA. February 19, 2021. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-submit-covid-19-vaccine-stability-data>.
13. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021;384:1412-23.
14. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
15. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
16. Callaway E. Why Oxford's positive COVID vaccine results are puzzling scientists. *Nature* 2020;588(7836):16-8.
17. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021;397:881-91.
18. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov D, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397:671-81.
19. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:2187-2201.
20. Tanrıöver MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole virion SARS-CoV-2 vaccine, CoronaVac: interim results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial in Turkey. *Lancet* 16 Haziran 2021, yayına kabul edildi.
21. Palacios R, Batista AP, Albuquerque CSN, et al. Efficacy and Safety of a COVID-19 Inactivated Vaccine in Healthcare Professionals in Brazil: The PROFISCOV Study (April 11, 2021). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3822780> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3822780>.
22. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults. A randomized clinical trial. *JAMA* 2021:e218565.
23. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* 2021; NEJMc2104974.
24. Liu Y, Liu J, Xia H, et al. Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum. *N Engl J Med* 2021;384:1466-8.
25. Edara VV, Lai L, Sahoo MK, et al. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. *bioRxiv* May 10, 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.09.443299>.
26. Shen X, Tang H, Pajon R, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med* 2021;384:2352-4.
27. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:1351-62.
28. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med* 2021;384:1885-98.

29. Chen Y, Shen H, Huang R, et al. Serum neutralising activity against SARS-CoV-2 variants elicited by CoronaVac. *Lancet Infect Dis* 2021 May 27:S1473-3099(21)00287-5.
30. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* 2021;384:2273-82.
31. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* 2021;397:1658-67.
32. Collier AY, McMahan K, Yu J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA* 2021;325:2370-80.
33. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. Updated 16 June 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>. Accessed:17.06.2021.
34. Kamps BS, Hoffmann C. COVID Reference-The COVID Textbook. Chapter: Vaccines. Revised 23 May 2021.
35. Food and Drug Administration (FDA). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee June 10, 2021 Meeting Presentation. <https://www.fda.gov/media/150054/download>. Accessed:17.06.2021.
36. Shaw RH, Stuart A, Greenland M, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet* 2021;397:2043-46.
37. Borobia AM, Carcas AJ, Olmeda MTP, et al. Reactogenicity and Immunogenicity of BNT162b2 in Subjects Having Received a First Dose of ChAdOx1s: Initial Results of a Randomised, Adaptive, Phase 2 Trial (CombiVacS). 27 May 2021. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3854768>

21. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarında bulaş riskini azaltma stratejileri: Güncel konular

Uzm. Dr. Abdulsamet Sandal

Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıklar Hastanesi Meslek Hastalıkları Kliniği
asandal@hotmail.com.tr

Haluk C. Çalışır

Yapı Kredi Emekli Vakfı Sandığı Sağlık Tesisleri, İstanbul
halukcalisir@gmail.com



Sağlık çalışanlarında SARS-CoV-2 bulaşı açısından güncel hususlar nelerdir?

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilen Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) (1), yaşamın birçok boyutunu etkilemiştir. Bu mücadelede en ön safta yer alan sağlık çalışanları, hastalıkla ilgili bilimsel bilgilerin yetersiz olduğu ilk dönemlerde bulaş açısından en dezavantajlı gruplar arasında yer almıştır. Mesleki bulaş riski ve buna bağlı olarak genel popülasyona kıyasla artmış enfeksiyon riski nedeniyle, salgının erken döneminde sağlık çalışanlarında önemli sayıda enfeksiyon, enfeksiyon ilişkili komplikasyonlar ve mortalite gözlenmiştir.

COVID-19, özellikle sağlık çalışanları açısından, içinde bulunduğumuz dekadın ilk yeni meslek hastalığı olarak tanımlanmıştır (2). Bu husus, meslek hastalıklarının bütünüyle önlenemez olması prensibi ile birleştirildiğinde pandeminin erken dönemlerinden itibaren sağlık çalışanlarında SARS-CoV-2 bulaş riskini azaltma stratejileri gündeme gelmiştir. Hem literatürde şiddetli akut solunum yolu sendromu (İng. severe acute respiratory syndrome, kısaca SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (İng. Middle East respiratory syndrome, kısaca MERS) gibi hastalıklara yol açan diğer koronavirüs enfeksiyonlarının bulaş özelliklerinden hem de erken dönemde COVID-19 ile ilgili elde edilmiş verilerden hareketle bu dönemde hastalığın damlacık yoluyla bulaşının ön planda olduğu savunulmuştur. Bunun sonucu olarak temas açısından güvenli mesafe 1-1,5 metre olarak tanımlanmış ve maske, respiratör kullanımı gibi kişisel koruyucu donanım önerileri bu doğrultuda hazırlanmıştır. Bu öneriler, Türk Toraks Derneği'nce 2020 yılının sonlarında yayınlanan "COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu" nda özetlenmiştir (3).

Salgının erken dönemlerinde de çeşitli araştırmacılarca tartışılmış olsa da aerosol yolu ile bulaşın kabulü ve bu konuya ilişkin öneriler ancak COVID-19 ile ilgili bilgilerin giderek artmasıyla mümkün olabilmıştır (4, 5). DSÖ, en son 30 Nisan 2021’de güncellediği SARS-CoV-2 bulaş yollarına ilişkin açıklamasında, 1 metreden kısa yakın mesafede enfekte bireylerle temas ile bulaşın yanı sıra, özellikle havalandırmanın kötü olduğu kapalı ortamlarda aerosollerin havada asılı kalması ve 1 metreden daha uzun mesafelere ulaşabilmesi sonucunda da bulaş olabileceğini açıklamıştır (6).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), 7 Mayıs 2021’de önemli bir güncelleme yayınlamıştır (7). Bu güncelleme ile SARS-CoV-2 bulaşının 3 yolla olduğu duyurulmuştur: 1) Çok küçük solunumsal damlacık (“very fine respiratory droplet” ifadesi kullanılmıştır) ve aerosollerin inhalasyonu; 2) Solunumsal damlacık ve partiküllerin, bunlara maruz kalan mukoz membranlar üzerinde birikmesi; 3) Virüs içeren solunumsal sıvılarla veya virüsle kontamine cansız yüzeylerle kirlenen ellerle mukoz membranlara dokunulması. Bu açıklamada, maruz kalan kişide SARS-CoV-2 bulaşının damlacık ve aerosollerin farklı özelliklerine bağlı olarak ortamdaki virüs konsantrasyonunun, virüsün ortamdaki canlılığının ve enfeksiyöz özelliğinin azalmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, sosyal mesafe olarak tanımlanan 1,5 metrelik mesafeden uzağa virüs yayılımının; havalandırmanın yetersiz olduğu kapalı alanlarda bulunma, egzersiz, bağırma ve şarkı söyleme gibi ekshalasyonun arttığı durumlar ve uzamış maruz kalım (15 dakikadan fazla) gibi faktörlerden etkilendiği belirtilmiştir.

Ülkemizde salgının başlangıcından itibaren, zaman zaman çeşitli temin sorunları yaşanmış olsa da sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu kullanımına dikkat ettikleri, mesafe temizlik kurallarına uydukları, aerosol oluşturan işlemler sırasında da daha yüksek filtrasyon ve yüze oturma özelliği olan FFP2, FFP3 veya N95 türü maskeler, yüz siperlikleri kullanıldığı bilinmektedir. Bu önlemlere uyumun hastanelerde bulunan enfeksiyon kontrol kurulları tarafından sürekli denetlenmesine karşın, çok sayıda sağlık çalışanında bulaş gerçekleşmiş ve 6 Haziran 2021 tarihi itibari ile de 435 sağlık çalışanı COVID-19 nedeniyle kaybedilmiştir (8). Salgının başından beri önerilmekte olan koruyucu uygulamalara rağmen, bu kadar yoğun hastalık ve ölüm yaşanması, çalışma ortamlarında çalışan sağlığı ve güvenliği açısından bazı eksiklikler olduğunu, bu doğrultuda önlemlerin güncellenmesi ve geliştirilmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Uzun zamandır aerosol bilimcilerinin de bilimsel araştırmalar ile ortaya koyduğu, DSÖ ve CDC tarafından da son günlerde kabul edilmiş bulunan havayolu bulaş mekanizmasına yönelik önlemleri de sıkı bir şekilde almak ve uygulamak gerekmektedir. Havayolu ile bulaş mekanizmasının öneminin anlaşılmasından sonra kapalı alanlarda, iş yeri ortamlarında odaklanması gereken en önemli konuların başında ortam havalandırması gelmektedir (9). Ortam havalandırmasının bu derecede önemli olmasına karşın, hekimlerin ortamın havalandırması konusun-

da bilgilenme olanaklarından yoksun oldukları görülmektedir. Bu nedenle sağlık kurumlarında ortam havalandırmasını izlemek ve iyileştirmek için hızla mekanizmalar kurulmalı, sonuçlar tüm sağlık çalışanlarının haberdar olacağı şekilde paylaşılmalıdır. Hastanelerde havalandırma sistemlerini kontrol, bakım ve işletmekte görevli teknik personelin sağlık çalışanları veya temsilcileri ile sık bir araya gelmesini sağlayan mekanizmalar oluşturulmalıdır. Ortamların havalandırılmasında saatte 6-12 kez hava değişimi sağlanmalıdır. Merkezi havalandırma, iklimlendirme yapılan binalarda resirkülasyon havası kullanılmamalı, %100 temiz hava ile beslenmelidir. Bu havalandırma sistemlerine ek olarak HEPA filtre veya en az MERV13 ve üzeri kalitede filtre, kanal içi UVC irradyasyonu gibi önlemler de uygulanabilir. Hastane içerisinde hasta ile karşılaşılacak ortamlarda resirkülasyon split klima vb. cihazlar kullanılmamalıdır. Ortam havalandırma durumu belirlemek için CO2 monitörleri dolaylı bir indikatör olarak yararlanılabilecek araçlar olanaklar içerisinde kullanılmalıdır. Ortam CO2 seviyeleri, insan sayısı ve ortam havalandırmasının bir fonksiyonu olarak düşünülmelidir. Normal insan ekspirasyonu ile 38000 ile 56000 ppm arasında değişen CO2 dış ortama salınır (10). Ortamda insan sayısı ve bulunma süresi arttıkça CO2 birikmekte, yetersiz havalanma ile bu düzeyler giderek yükselme eğilimi göstermektedir. Pencere ya da kapı açıldığında havalanma ile iç ortamdaki artmış CO2 hızla düşer. Bu bilgiler, ortam havalandırmasını anlamak için dolaylı bir gösterge olarak kullanılabilir. Kabul edilebilir değerler 400-800 ppm arasındadır. 600 ppm sonrasında sarı trafik ışıkları gibi bir ön uyarı seviyesi tanımlanabilir. Ortam CO2 seviyeleri, ortamın SARS-CoV-2 virüsünden arındığı ya da tam güvenli olduğu anlamını taşımamakla birlikte sağlık ortamlarında ve kapalı iş yerlerinde görsel bir uyarı olarak kullanılabilir.

Hasta bireyler tarafından ortama yayılan virüs taşıyan aerosollerin uzun süre havada asılı kalabildikleri ve mesafe kuralında belirtildiği gibi 1 ya da 2 metre sınırlarının çok daha uzaklarına erişebildikleri gösterilmiştir (11-13). Bu nedenle sağlık kurumlarında sadece COVID-19 hastalarının yattığı bölümler değil; bu bölümlerle havayı paylaşan diğer bölümlerin de havalandırması önem kazanmaktadır. Ayrıca, normal öksürük vb. solunumsal faaliyetler sırasında, aerosol oluşturan bazı işlemler esnasında oluşandan daha fazla aerosol oluştuğu gösterilmiştir. Bu nedenle, COVID-19 hastası bulunma olasılığı olan bütün hastane bölümlerinde hastaların olası virüs yüklerinden bağımsız olarak riskli olduğu değerlendirilmeli ve FFP2, FFP3 ve N95 türü solunum koruyucu maske önerileri (ventilsiz) bu doğrultuda revize edilmelidir.

COVID-19 hastalarının önemli bir kısmı asemptomatik ya da subklinik semptomları olan bireylerdir. Virüs taşıyan bireylerin %80’inin önemli düzeyde bir bulaşa neden olmadığı, ancak %10 kadarının ise fazla sayıda insana hastalık bulaştırdığı bilinmektedir (14). Havalandırması iyi olmayan kapalı, kalabalık alanlara yüksek sayıda virüs bulaştırma kapasitesinde insanların girmesi ile o mekânda bulunan duyarlı bireylere bulaş gerçekleşmektedir. Hastalığın inkübasyon süresinin ortalamasının 5 gün olduğu (15) ancak enfekte kişilerin asemptomatik dönemde

hastalığı bulaştırabildiği bilinmektedir. Bu nedenle yakınması olmayan sağlık çalışanları, ziyaretçiler ve başka nedenle hastanelere başvuran hastaların da bu kategoride olabileceği düşüncesi ile sağlık çalışanlarına periyodik test yapılması (PCR testlerinin yanı sıra hızlı antijen testleri gibi alternatiflerden de yararlanılabilir) sağlık kurumlarında olası süper yayılım olaylarını azaltacak hatta önleyecektir. Bu nedenle düzenli ve periyodik test yapılması kurumsal bir tedbir haline gelmelidir.

UVC irradyasyonu uzun yıllardır germisidal etkisi nedeniyle çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. Özellikle 254 (253,7) nm dalga boyundaki UVC irradyasyonu, oda üstü uygulamaları kızamık ve suçiçeği salgınlarını önleme amacıyla ABD’de okullarda ve tüberküloz kliniklerinde kullanılmaktadır (16-18). Bu nedenle uzun yıllardır güvenle kullanılmakta olan bu uygulama, SARS-CoV-2 virüsüne de etkili olduğu gözlenmesi ile ortam havasının olası virüs içeren aerosollerini irradiye ederek var olan havalandırma yöntemine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (19). Uygun montaj ile var olan havalandırma düzeyine ek olarak saatte 6-10 kez hava değişimine eşit azaltma yapabileceği bilinmektedir. Bu yöntem ile mekânın yüksekliğinin yerden 2/3’üne, tavana bakacak şekilde ya da panjur sistemi ile tasarlanmış UVC irradyasyonu sağlanması önerilmektedir. Kapalı ortamların tavan yüzeyi sıcaklığı oda havasının sıcaklığından yüksek olması, oda içerisindeki insanların vücut sıcaklıkları nedeniyle, tabandan tavana doğru konveksiyon akımları olmaktadır. Oda içi insan hareketliği bu konveksiyon akımlarını artırmaktadır. Böylece havada asılı kalan virüs içeren aerosollerde bu konveksiyon akımı ile odanın üzerine doğru hareket etmekte, burayı etkileyecek germisidal UVC irradyasyonu sözü edilen ekstra virüs uzaklaştırmasını yapabilmektedir.

Sağlık çalışanlarında SAR-CoV-2 bulaşı önlenir mi?

COVID-19’a karşı etkili bir aşı bulunmasına yönelik çalışmalar; 2020 yılının erken döneminden itibaren başlamış ve bu konuda dünya tarihinde benzeri görülmemiş bir hızla sürdürülmüştür. Çin, Rusya, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği’ndeki bazı ülkelerde bulunan bazı kuruluş ve firmalar tarafından geliştirilen aşilar, pandeminin birinci yılı bitmeden Faz 3 klinik çalışma aşamasına ulaşmış ve bu çalışmaları da başarıyla geçen aşilar acil kullanım onayları alarak kullanılmaya başlanmıştır (20). Bu aşılarından bazılarının, DSÖ’nün etkinlik için ortaya koyduğu %50 düzeyinin çok ötesinde bir etkinliğe sahip olması, diğer bir umut verici gelişme olmuştur.

Batı ülkelerinde acil kullanım onayı alarak kullanılmaya başlayan ilk aşı Pfizer ve Biontech firmalarının geliştirdiği mRNA tipindeki BNT162b2 aşısı olmuştur. Bu aşı ilk olarak İngiltere’deki ilgili kuruluşun onayını 2 Aralık 2020 tarihinde almıştır. Sonrasında hem bu aşı hem de benzer ve farklı tipteki aşilar giderek artan sayıda ülkede kullanım onayı almış, halen aşılmaya çalışılan tedarik sorunlarına rağmen dünya genelinde uygulanmış ve uygulanmaya devam etmektedir.

Ülkeler, bilimsel veriler ile salgına ilişkin yerel durum ve koşulları göz önünde bulundurarak aşı programları geliştirmiş; bu programlarda COVID-19 açısından riskin en yüksek olduğu gruplara öncelik verilmiştir. Bu anlamda ülkemizde de olduğu gibi pek çok ülkede ileri yaş ve riski artıran diğer komorbiditeleri olan kişilerden oluşan öncelikli gruplara, mesleki bulaş riski nedeniyle sağlık çalışanları da dahil edilmiştir (20, 21).

Sağlık çalışanlarında, bağışıklamaya bağlı olarak azalmış enfeksiyon ve ölüm sayılarının olması olumlu bir gelişmedir. Ülkemizde bu konuda yayınlanmış veri olmamakla birlikte dünya genelinde bu konudaki veriler giderek artmaktadır. Hall ve arkadaşlarının İngiltere’de, hâkim varyantın B1.1.7 olduğu bir dönemde yaptıkları çalışmalarında, BNT162b2 aşısının sağlık çalışanlarındaki asemptomatik ve semptomatik enfeksiyonları engellediği gösterilmiştir (22). Angel ve arkadaşları, İsrail’deki bir sağlık kuruluşunda çalışan sağlık çalışanlarının verilerini içeren bir retrospektif kohort çalışmasında BNT162b2 aşısı ile aşılanmış grupta düzeltilmiş semptomatik ve asemptomatik enfeksiyon insidans hızı oranı 0,03 ile 0,14 olarak saptanmıştır (23). İtalya’da bir sağlık kuruluşunda çalışanların BNT162b2 aşısının ikinci dozunun üzerinden 7 gün geçtikten sonraki aşı etkinliği %96 olarak saptanmıştır (24). Ülkemizde uygulanan Coronavac ve BNT162b2 aşıları sonrasında sağlık çalışanlarında enfeksiyon istatistikleri için de benzer çalışmaların yayınlanması önem taşımaktadır.

Aşı ile ilişkili faktörlerin yanı sıra kişisel faktörlere bağlı olarak aşı etkinliğinin değişkenlik göstermesi olasıdır. Diğer bir deyişle, çeşitli sebeplerle bir aşı bazı kişilerde beklenen düzeyde etkili olmayabilir. Sağlık çalışanları açısından bu durumun sonucu, özellikle toplumsal bağışıklığın sağlanamadığı durumda, aşıya beklenen bağışıklık yanıtının gerçekleşmediği bir sağlık çalışanının karşılaşabileceği mesleki bulaş riskinin devam edeceği olgusudur. Güncel olarak, aşının etkili olup olmadığına yönelik bir değerlendirme veya test genel popülasyon için önerilmemektedir. Ancak, bu durumun toplum bağışıklığına ulaşılan kadar bahsedilen sebeplerle sağlık çalışanları açısından göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Sağlık çalışanlarının pek çok ülkede, daha önce benzeri görülmemiş bir hızla geliştirilen ve uygulanan COVID-19 bağışıklaması için öncelikli olduğundan bahsedilmiştir. Bir kısmı, bu ölçekte ilk kez kullanılan aşı tiplerinden (örn. mRNA aşıları) olan COVID-19 aşılarının koruyuculuk sürelerinin ne kadar olduğuna ilişkin çalışmalar halen devam etmektedir. Birtakım projeksiyonlar yapılıyor olmakla birlikte, sağlık çalışanları gibi öncelikli sayılan gruplarda aşılama sonrası elde edilen bağışıklığın ne kadar süre için koruyucu olacağı, koruyuculuk süresi bittiğinde veya belirli süreler sonrasında rapel uygulamasının gerekli ve yararlı olup olmayacağı ve rapel uygulanacaksa bunun ne şekilde yapılacağı konularında araştırmalar devam etmekle birlikte henüz belirsiz noktalar bulunmaktadır.

Etkili bir bağışıklığın (aşılama) hâli hazırda sağlanmadığı durumda, sağlık çalışanlarında bulaşın önlenmesiyle ilgili dikkat edilmesi noktalara ilişkin güncel bilgiler nelerdir?

Dünya genelinde pandemiyle mücadele için bir dönüm noktası olan etkili aşıların uygulanmaya başlanmasına rağmen, aşılarla ilişkin tedarik, lojistik ve uygulama problemleri nedeniyle birçok ülkede toplumsal bağışıklığın sağlanması gecikecektir. Bu nedenle, pandemi süreci boyunca artan bilimsel bilgiler çerçevesinde salgın kontrolüne yönelik bazı güncel noktalara ilişkin öneriler şu şekildedir:

- COVID-19 bulaşının aerosoller yoluyla olabileceği kabul edilmiştir. Bu konu özellikle yetersiz havalandırma koşullarındaki kapalı ortamlar açısından önemlidir; çünkü bu ortamlarda aerosoller, damlacıkların aksine çok ileri mesafelere kadar yayılabilirler. Bu nedenle, sağlık kuruluşlarında havalandırma açısından bir değerlendirme yapılmalı ve yeterli havalandırma bulunmayan bölümlerde etkili bir havalandırmanın sağlanmasına yönelik mühendislik tedbirleri gecikmeksizin alınmalıdır. Bu konuda -tüberküloz için uygulanan ultraviyole ışınlar vb. ilave destek sağlayacak alternatifler değerlendirilmeli ve gerektiği durumlarda uygulanmalıdır (19, 25).
- Aerosol yoluyla bulaş özellikleri dikkate alınarak, sağlık çalışanlarına yönelik rehber önerileri yeniden gözden geçirilmeli ve mesafe önerisi buna göre güncellenerek tek başına 1-1,5 metre mesafeye güvenilemeyeceği, havalandırma koşullarının yetersiz olduğu durumlarda bu mesafelerin yeterli olmayacağı bilgileri vurgulanmalıdır.
- Çeşitli araştırmalar, aerosollerin yalnızca “aerosol oluşturan işlemler” esnasında oluşmadığını, ortamdaki aerosol yoğunluğunun kişilerin ekshalasyonlarının kümülatif yoğunluğu ile ilişkili olduğunu ve kişi sayısının yanı sıra öksürük vb. ekshalasyonun arttığı süreçlerin yoğunluğunun da bundan etkili olduğuna işaret etmektedir (11-13). Bu noktadan hareketle respiratör kullanımının yalnızca aerosol oluşturan işlemler esnasında önerilmesi veya yalnızca yoğun bakım üniteleri vb. gibi alanlara sınırlandırılması yeterli olmayabilir. Pandemi süresince sağlık kuruluşlarında uygun havalandırmanın sağlanamadığı ancak sağlık hizmeti verilen her türlü ortamda respiratuvar kullanımı önerilmelidir.
- Aşıların etkinliğindeki aşırı ve kişiye ait bazı özellikler nedeniyle çeşitlilikler, asemptomatik enfeksiyonlar ve yeni SARS-CoV-2 varyantları gibi güncel önemli hususlar, toplumsal bağışıklığın sağlanamadığı durumda, mesleki risklere bağlı sağlık çalışanlarında COVID-19 bulaşı ile ilişkili olacaktır. Bu nedenle sağlık çalışanlarında hem aşı etkinliğinin değerlendirilmesi hem de periyodik SARS-CoV-2 testi yapılması değerlendirilmelidir. Ayrıca, PCR yönteminin dışındaki yeni test alternatifleri avantaj ve dezavantajları doğrultusunda değerlendirilmeli ve bu testlerin de uygun koşullarda sağlık çalışanlarının periyodik testlerinde kullanılması sağlanmalıdır.

• Ateş, öksürük, koku kaybı, boğaz ağrısı gibi semptomları olan çalışanlar iş başı yapmadan tanıya yönlendirilmelidir. İş yerinde COVID-19 saptanan her sağlık çalışanı için etkili bir filyasyon uygulanmalıdır. Çalışma ortamlarındaki çalışan sayılarında, iş yükü dağılımına göre olası seyreltilme uygulanmalıdır. Mesafe kuralına uyum için düzenlemeler yapılmalıdır. Çalışma süreleri asgari düzeyde tutulmalıdır.

• Pandemi süresince sağlık çalışanlarına yönelik iş sağlığı ve güvenliği hizmetlerinin de bir parçası olan güncelleme eğitimleri aksatılmaksızın sağlanmalıdır. Bu eğitimler, süreç boyunca artan bilimsel bilgiler doğrultusundaki güncellemeleri içerecek şekilde revize edilmelidir. Sağlık çalışanları başta olmak üzere tüm çalışanlar için, mesleki risklere bağlı olarak gelişen COVID-19'un yasal olarak meslek hastalığı kabul edilmesi için gerekli mevzuat düzenlemeleri yapılmalı, meslek hastalıkları konusunda bilgi düzeyinin artması sağlanmalı ve meslek hastalığı işlemleri konusundaki uygulamalar çalışanların haklarına en hızlı ve kapsamlı şekilde ulaşmasını sağlamak üzere revize edilmelidir.

- **Açılır pencereleri olan binalarda iklim koşulları elverdiği ölçüde pencereler açık tutulmalıdır. Merkezi havalandırma/iklimlendirme yapılan binalarda ortam havası saatte 6-12 kez değişecek şekilde ve %100 temiz hava ile beslenecek şekilde çalıştırılmalıdır. Tüm çalışanların havalandırma durumu konusunda bilgilmesini sağlayacak koşullar oluşturulmalıdır.**
- **Sağlık kuruluşlarında sadece aerosol oluşturan işlemler sırasında değil, COVID-19 hastalarına sağlık hizmeti sunulan tüm birimlerde FFP2, FFP3 veya N95 maske (ventilsiz) takılmalı, ortak alanlarda da çıkarılmasını önleyecek önlemler alınmalıdır.**
- **Ortam havasındaki virüs yüklü aerosolleri azaltıcı üst oda UVC irradyasyonu, pencere egzoz vantilatörleri, lokal HEPA filtrasyon cihazları gerektiğinde kullanım özelliklerine dikkat ederek yardımcı yöntemler olarak düşünülmelidir.**
- **Sağlık çalışanlarına semptomdan bağımsız düzenli ve periyodik tarama testleri (PCR veya alternatif-örn. hızlı antijen testleri- yöntemlerle) yapılmalıdır. Pozitif olanların çalışmasını önleyecek idari önlemler alınmalıdır.**
- **Ateş, öksürük, koku kaybı, boğaz ağrısı gibi semptomları olan çalışanlar iş başı yapmadan tanıya yönlendirilmelidir.**
- **İş yerinde COVID-19 saptanan sağlık çalışanı için etkili filyasyon uygulanmalıdır.**
- **Çalışma ortamlarındaki çalışan sayılarında, iş yükü dağılımına göre olası seyreltilme uygulanmalıdır. Mesafe kuralına uyum için düzenlemeler yapılmalıdır.**
- **Çalışma süreleri asgari düzeyde tutulmalıdır.**
- **Tüm çalışanlara ve birlikte yaşadıkları bireylere etkin aşılama yapılmalıdır. Toplum bağışıklığının henüz sağlanmadığı koşullarda, sağlık çalışanlarında aşıyla gelişen bağışıklık yanıtı değerlendirilmelidir.**
- **Sağlık çalışanları başta olmak üzere tüm çalışanlar için, mesleki risklere bağlı olarak gelişen COVID-19'un yasal olarak meslek hastalığı kabul edilmesi için gerekli mevzuat düzenlemeleri yapılmalı, meslek hastalıkları konusunda bilgi düzeyinin artması sağlanmalı ve meslek hastalığı işlemleri konusundaki uygulamalar çalışanların haklarına en hızlı ve kapsamlı şekilde ulaşmasını sağlamak üzere revize edilmelidir.**

Kaynaklar

1. World Health Organization. Timeline of WHO's response to COVID-19 2020 [19 July 2020]. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>.
2. Koh D. Occupational risks for COVID-19 infection. Occup Med (Lond) 2020;70(1):3-5.
3. Sandal A, Töreyn ZN. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarında bulaş riskini

azaltma stratejileri. In: Köktürk N, İtil O, editors. COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu. Ankara: Türk Toraks Derneği; 2020. p. 14-9.

4. Jones RM. Relative contributions of transmission routes for COVID-19 among healthcare personnel providing patient care. Journal of Occupational and Environmental Hygiene 2020;17(9):408-15.
5. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Ann Intern Med 2021;174(1):69-79.
6. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? 2021 [cited 3 Haziran 2021]. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>.
7. CDC. SARS-CoV-2 Transmission 2021 [cited 3 Haziran 2021]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>.
8. Türk Tabipleri Birliği. Siyah Kurdele Web Sitesi - Pandemi döneminde kaybettiğimiz tüm sağlık çalışanlarına saygıyla 2021 [cited 6 Haziran 2021]. Available at: <https://siyah-kurdele.com/>.
9. Türk Toraks Derneği. COVID-19 Dünyasında Kapalı Alanlar 2020 3 Haziran 2021. Available at: https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/H_sRatKQOxEu7Zut.
10. Scott JL, Kraemer DG, Keller RJ. Occupational hazards of carbon dioxide exposure. Journal of Chemical Health & Safety 2009;16(2):18-22.
11. Hamilton F, Gregson F, Arnold D, et al. Aerosol emission from the respiratory tract: an analysis of relative risks from oxygen delivery systems. medRxiv. 2021:2021.01.29.21250552.
12. Wilson NM, Marks GB, Eckhardt A, et al. The effect of respiratory activity, ventilatory therapy and facemasks on total aerosol emissions. medRxiv. 2021:2021.02.07.21251309.
13. Gaecle NT, Lee J, Park Y, et al. Aerosol Generation from the Respiratory Tract with Various Modes of Oxygen Delivery. Am J Respir Crit Care Med 2020;202(8):1115-24.
14. Rambo APS, Gonçalves LF, Gonzáles AI, et al. Impact of super-spreaders on COVID-19: systematic review. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina 2021;139(2):163-9.
15. McAloon C, Collins Á, Hunt K, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. BMJ open. 2020;10(8):e039652.

16. Wells WF, Wells MW, Wilder TS. The environmental control of epidemic contagion: i. An epidemiologic study of radiant disinfection of air in day schools. American journal of epidemiology 1942;35(1):97-121.
17. Escombe AR, Moore DA, Gilman RH, et al. Upper-room ultraviolet light and negative air ionization to prevent tuberculosis transmission. PLoS medicine. 2009 Mar 17;6(3):e43.
18. Mphaphlele M, Dharmadhikari AS, Jensen PA, et al. Institutional Tuberculosis Transmission. Controlled Trial of Upper Room Ultraviolet Air Disinfection: A Basis for New Dosing Guidelines. Am J Respir Crit Care Med 2015;192(4):477-84.
19. Nardell EA. Air Disinfection for Airborne Infection Control with a Focus on COVID-19: Why Germicidal UV is Essential(†). Photochem Photobiol 2021;97(3):493-7.
20. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines 2020 [3 Haziran 2021]. Available at: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines).
21. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Uygulanacak Grup Sıralaması 2021 [cited 3 Haziran 2021]. Available at: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77707/asi-uygulanacak-grup-siralamasi.html>.
22. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. The Lancet 2021;397(10286):1725-35.
23. Angel Y, Spitzer A, Henig O, et al. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. JAMA 2021;325(24):2457-65.
24. Bianchi FP, Germinario CA, Migliore G, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine effectiveness in the prevention of SARS-CoV-2 infection: a preliminary report. J Infect Dis. 2021 May 19;jiab262.
25. Rensselaer Polytechnic Institute Lighting Research Center. Controlling Tuberculosis Transmission with Ultraviolet Irradiation 2003 3 Haziran 2021. Available at: <https://www.lrc.rpi.edu/researchAreas/pdf/ultravioletGermicidal.pdf>.

22. COVID-19'da pulmoner rehabilitasyon

Prof. Dr. Deniz İnal İnce, Fizyoterapist

Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara

dince@hacettepe.edu.tr

Doç. Dr. İpek Çaylı Candemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Ankara

ipekcayli@yahoo.com

Doç. Dr. Melda Sağlam

Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara

msaglam@hacettepe.edu.tr



Komplike olmayan hastalarda akut dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Fiziksel aktivite sürdürülmelidir (1,2). İleri dönemde oluşabilecek semptomlar izlenmelidir (2).

Hafif-orta seyirli pnömonide akut dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Pulmoner rehabilitasyon (PR) hastanın semptomları, bulguları, eşlik eden spesifik komorbiditelerin varlığına göre multidisipliner ekip kararı ile şekillenir (3,4). Aktif mobilizasyon protokolü uygulanmalı, üst ve alt ekstremitelerde egzersizleri yapılmalıdır (3,5-7). Uygulama, kaynakları etkin kullanmak ve bulaş riskini azaltmak için, eğitim videoları, basılı materyaller, video görüntülü görüşme ve dışarıdan komutla yapılabilir (1). Sekresyon problemi olan az sayıda hastaya havayolu temizleme teknikleri öğretilir (8). Hastaya yakın temas gerektiğinde, uygulamalar sırasında aerosol üretimi artışı riski nedeni ile kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır (1, 5).

Ağır seyirli pnömoni akut dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Yüksek ateş, kötüleşen dispne, solunum sıkıntısı varlığı; solunum frekansı >30 soluk/dk, nonin-vaziv mekanik ventilasyonda oksijen fraksiyonu (FiO2) >% 50, pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) veya sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) >10 cmH2O olması; arteriyel hipertansiyon, bradikardi veya taşikardi, aritmiler, şok, derin sedasyon olması ve radyolojik lezyonların 24-48

saatte ilerlemesi (>% 50 artış) durumunda pasif veya aktif mobilizasyon uygulanmamalıdır (9). Temel olarak, mekanik ventilasyondaki hastaya yüzükoyun pozisyonlama ve pasif eklem hareketi uygulanır. Mekanik ventilatörden ayırmayı gerektiren prosedürler uygulanmamalıdır (1,4,5). Bilinci açık hastalarda, yüzükoyun pozisyonlama, yüksek yatış pozisyonu, erken mobilizasyon ve pasif/aktif egzersizler (yatak içi egzersizleri, yatak başı bisiklet, yatak kenarında oturma, sandalyeye transfer, ayağa kalkma ve yürüme) uygulanabilir (1, 3, 5, 8, 10-12). Üst ve alt ekstremitte egzersizleri ve kas eğitimi yapılabilir (7, 13). Mekanik ventilasyondan ayırmada, solunum kas eğitimi düşük şiddetli olarak yapılabilir (7). Kazanılmış zayıflığı önlemede ve düzeltmede nöromusküler elektrik stimulasyonu kullanılabilir (7, 14). Tüm vücut vibrasyonu egzersizi düşük açılardan başlanıp, vertikal pozisyona ilerlenerek uygulanabilir (15). Hemodinami, güvenlik, monitorizasyon ve aerosol üretimi dikkate alınarak, etkinlik değerlendirmesine göre multidisipliner ekip kararı ile PR uygulanmalıdır. Hastaların yoğun bakımdan taburculuk sonrasında da PR ihtiyaçları olabilir (5, 16-18).

Post akut dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Post-akut COVID-19 dönemi, COVID-19'un akut semptomlarının başlangıcından itibaren 3 veya 4 hafta sonrası dönemdir. Bu dönemde de hastalar halen semptomatik olabilmektedir (19,20). 'subakut' veya 'devam eden semptomatik COVID-19', akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası 4-12 hafta arasında başka bir neden ile açıklanamayan mevcut semptom ve bulguların devam etmesidir. Bu süreç 12 haftadan uzun sürerse 'post-COVID sendromu' olarak tanımlanmaktadır (21). Bu dönemdeki en sık semptomlar; nefes darlığı, yorgunluk ve bazı kognitif bozukluklardır. Ayrıca kas ve eklem ağrıları, öksürük, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, baş ağrısı, göğüs ağrısı, bulantı ve buna benzer birçok semptom görülebilmektedir (22,23). Devam eden semptomatik COVID-19, akut hastalığı daha ağır geçirenlerde daha yaygın olmasına rağmen, hastaneye yatış gerektirmeyen akut enfeksiyon sonrası da gelişebilmektedir (24). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda post akut döneminde birçok semptomun varlığı, multisistem tutulumu ve çeşitli COVID-19 komplikasyonları nedeni ile kapsamlı PR programlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Post-akut dönemde uygulanan PR etkinliğinin gösterildiği çalışmalar giderek artmaktadır (25,26).

Post-akut dönemde, 60 yaş ve üzeri, iki veya daha fazla komorbidite, mekanik ventilasyon öyküsü, azalmış kas kuvveti, rollator gibi yardımcı araçlara ihtiyacı, azaltılmış egzersiz kapasitesi, hastanede yüksek FiO₂ gereksinimi, trakeostomisi veya yakın zamanda mekanik ventilasyondan ayrılma öyküsü, istirahat hipoksemisi (SpO₂ <% 94), eforla desaturasyonu, pnömoniden iyileşme süreci uzun ve akciğerde sekel değişiklikleri olan hastalarda post akut erken dönemde PR ihtiyaç duyulmaktadır (27).

PR programı, doğrudan gözetimli yatarak, ayaktan veya gözetimli, gözetimsiz evde ve ayrıca tele-rehabilitasyon modelleri şeklinde olabilir. Program yapısı ve yeri, merkez/birim özellikleri, kaynakları, hasta semptomları, ihtiyaçları, bulaşıcılık, yerel enfeksiyonu önleme önerileri ve sosyal koşullara göre belirlenebilir. Program içeriği, kapsamlı multidisipliner olarak hastanın ihtiyaçları ve genel durumu göz önüne alınarak, her hastaya özgü olarak şekillendirilmelidir. Rehabilitasyonun fiziksel, psikolojik ve psikiyatrik yönleri ele alınmalı ve yorgunluğun yönetimi unutulmamalıdır (22).

Hasta değerlendirmesinde, eşlik eden komorbiditeler, COVID-19 komplikasyonları, pulmoner, kardiyak ve nörolojik hasarların varlığı önemlidir. Akciğer fonksiyon testleri ve ayrıntılı egzersiz testleri akut enfeksiyonun ilk 6-8 haftası içinde önerilmemektedir (27). Semptomlar (dispne, yorgunluk: Görsel Analog Skalası veya modifiye Borg Skalası); solunum fonksiyonları (solunum kas fonksiyon testi yapılamadığında; tek nefeste sayma testi); egzersiz kapasitesi (6 dakika yürüme testi, 1 dakikalık otur-kalk testi); fonksiyonel kısıtlılıklar; fiziksel aktivite (Post-COVID Fonksiyonel Durum Skalası, Barthel İndeksi, Kısa Fiziksel Performans Bataryası- SPPB); denge (Tinetti, Berg Denge Skalası); kas kuvveti (el dinamometresi, Medical Research Council değerlendirme sistemi); sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi; günlük yaşam aktiviteleri; öz yönetim becerileri; psikolojik ve nutrisyonel durum değerlendirilmelidir (28-31). Pandemi nedeni ile telekomünikasyon sistemlerini kullanarak uzaktan değerlendirme gündeme gelse de, güvenli koşullar sağlandığında ve hastanın enfekte olmadığından emin olduğunda, yüz yüze değerlendirmeye öncelik verilmelidir (31).

Yoğun bakım süreci sonrası, post-akut dönemde servise alınan hastada fizyolojik durumundaki uygunluk değerlendirilerek önce yatak başı, yerçekimine karşı kademeli olarak yapılarak pozisyonlama; yatakta dönme; baş ve sırt destekleri ile oturtulma; yatak içi hareket; yatakta oturma; yataktan sandalyeye geçme; sandalyeden ayağa kalkma gibi adım adım mobilizasyon uygulanabilir. Ardından normal eklem hareketi aralığında pasif, aktif yardımcı veya aktif egzersizlere geçilebilir (32,33). Bu dönemde düşük şiddetli (<3 MET, modifiye Borg Skalası'nda dispne ve/veya yorgunluk için ≤3 puan) egzersizler önerilir. Postakut dönemde hastanede hastalar bireysel olarak egzersiz yapmalı, bu süreçte enfeksiyon riski açısından gruplar halinde egzersize alınmalıdır (10). Sekresyon atılımı gerektiren hastalarda bulaş riski göz önüne alınarak solunum iş yükünü artırmayan ve şiddetli öksürüğü tetiklemeyen yöntemler tercih edilmelidir (34). Ayrıca bu dönemde psikolojik ve nutrisyonel destek ihtiyaçları da karşılanmalıdır. Hasta ve hasta yakınları için eğitim de PR programının bir parçası olarak yer alır. Bu amaçla hastalık ve tedavi sürecinin anlaşılmasına yardımcı olabilecek videolar, bilgilendirme broşürü veya kitapçığı kullanılabilir (35). Postakut süreçte hastanede başlayan PR programı taburculuk sonrası ayaktan veya tele-rehabilitasyon ile evde devam ettirilip, belirlenen zamanlarda kontroller ile takipler devam edebilir.

Hastaneden taburcu olduktan sonra, post-akut dönemde yatarak PR programına alınan hastalarda, programlar, SPPB ve Barthel İndeksi gibi basit fonksiyon ölçülerine dayalı olarak planlanabilir. Sadece hafif bir bozulma varsa (SPPB >10; Barthel İndeksi >70), düşük şiddette (<3 MET) başlanıp yorgunluk ve dispne için modifiye Borg Skalası skorlarını kullanarak semptom sınırlaması ile artan yoğunlukta egzersiz eğitimi yapılabilir. Aerobik (bisiklet, koşubandı ve serbest yürüyüş) ve düşük ağırlıklı dirençli egzersizleri içerebilir. Orta veya şiddetli bozulma durumunda (SPPB <10; Barthel İndeksi <70) başlangıç değerlendirmesine göre kuvvetlendirme, denge ve egzersiz kapasitesini hedef alan daha yapılandırılmış, bireyselleştirilmiş bir mobilizasyon süreci gereklidir (27).

Akut hastalık sonrası hastaneden taburculuk sırasında, post-akut dönemi evde geçirecek hastaların güvenli mobilizasyon; semptom kontrolü; oksijen ihtiyacı; yeterli beslenme; psikolojik ve sosyal destek; işe veya normal hayata dönüş için bireysel ihtiyaçlar açısından değerlendirilmesi önemlidir (27). Hastaneden taburcu olduktan sonra, ilk 4-6 hafta boyunca düşük şiddetli (<3 MET, modifiye Borg Skalası'nda dispne ve/veya yorgunluk için ≤ 3 puan) ve semptomlara göre ilerletilen fiziksel aktivite ve egzersizler önerilmektedir. Evde reçetelendirilen egzersiz programı genellikle aerobik, kuvvet egzersizleri gerekli hastalarda denge ve solunum egzersizlerini de içermektedir (25,35). Hastaların eksik değerlendirmelerinin tamamlanması, doğrudan gözetimli program ve hasta takibi açısından tele-rehabilitasyon programlarından faydalanılabilir.

Kronik dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Hastalarda post-COVID Sendromu veya uzun COVID gelişirse, uzun vadeli PR yaklaşımları gerekecektir. Post COVID Sendromu, 12 haftadan uzun süren, enfeksiyon sırasında veya sonrasında gelişen alternatif bir tanı ile açıklanamayan belirti ve bulgular olarak tanımlanmaktadır. Uzun COVID ise, 4 haftadan itibaren başlayan ve devam eden belirti ve bulguların olduğu dönemdir (21). Bu dönemde rehabilitasyon stratejileri çok çeşitli semptomlara hitap edebilir ve bu nedenle bireysel duruma göre düzenlenmelidir. Semptomlar ve belirtiler arasında yorgunluk, kardiyovasküler uygunlukta azalma, solunum yetmezliği, depresif semptomlar, koku ve tat bozuklukları, kas zayıflığı ve ağrı, uyku bozukluğu, konsantrasyon ve koordinasyon fonksiyonlarında eksiklikler ve daha az görülen diğer semptomlar (saç kaybı, palpasyonlar, eklem ağrısı, iştah kaybı, baş dönmesi) sayılabilir (22). COVID-19'un uzun süreli etkileri çoğunlukla ağır ve kritik hastalıktan iyileşenlerde bildirilse de, hastaneye yatmayı gerektirmeyen hafif enfeksiyonu olan kişilerde de ortaya çıkmaktadır (18). Bazı hastalarda iyileşmenin uzamasının nedeni tam bilinmese de, virüse ait patofizyolojik değişiklikler, nüks veya yeniden enfeksiyon, akut enfeksiyona cevap olarak inflamatuvar hasar ve diğer immün reaksiyonlar, kondüsyon kaybı veya post travmatik stres bozukluğu gibi bilişsel faktörler gösterilmektedir (20).

Uzun süreli PR'de, tüm kalıcı semptomlar ve fonksiyonel eksiklikler ele alınmalıdır. Semptomları tedavi etmenin, egzersiz performansı ve fiziksel aktiviteyi artırmanın yanı sıra, mesleki rehabilitasyon ve işe dönüş programları önemli ölçüde önemlidir. Prensipde bu evre, akut dönem sonrası rehabilitasyon evresinin bir devamı olarak görülebilir. Ancak poliklinik veya dış hasta merkezlerinde de yapılabilir (37).

Yapılan değerlendirme ve bireysel plana göre şekillendirilen PR uygulamaları aerobik egzersiz eğitimi, dirençli egzersiz eğitimi, solunum eğitimi (düzenli solunum paterninin öğretilmesi), duyuşal eğitim, denge ve koordinasyon eğitimi, fiziksel aktivite danışmanlığı, öz yönetim ve mesleki rehabilitasyonu içermelidir (37). Egzersiz eğitimi sırasında kardiyak hasar ve komorbiditeler göz önünde bulundurulmalıdır. Orta-yüksek şiddetli egzersiz eğitimi ile denetimli PR, derin ven trombozu veya pulmoner emboli için 4 haftalık antikoagülasyondan sonra, miyokardit varlığında, 3-6 ay sonra önerilebilir. Egzersiz eğitimlerinin yüksek şiddette ve uzun süreli yapılması bazı hastalarda miyaljik ensefalomiyelit/kronik yorgunluk sendromuna neden olabilmektedir. O nedenle egzersiz eğitimi sırasında semptomlar açısından sürekli izlem önerilmektedir. (38)

Günlük yaşam aktiviteleri sırasında yüksek seviyede yorgunluk bildiriyorsa, hastada aktivite kademeli olarak artırılmalıdır (aktivite toleransı çok düşük olabilir ve dinlenme aralıkları gerektirir). Hastaya uygun aktivite hızı, aktivitelerin dengelenmesi ve enerji koruma teknikleri öğretilmelidir.

Altı hafta süre ile haftada 2 gün yapılan gözetimli PR programı ile uzun dönemde COVID-19 hastalarında egzersiz kapasitesinde artış, kognitif durumda düzelme, solunumsal semptomlar ve yorgunlukta azalma elde edilmiştir (39).

Uzamış COVID ve rehabilitasyonu halen öğrendiğimiz bir süreçtir. Çok boyutludur ve bilinmeyenleri çoktur. Mevcut hizmetler fazladan talebi karşılamakta zorlanabileceğinden, toplum temelli rehabilitasyon hizmetlerinin bu kişilere uygun şekilde düzenlenmesi sağlanmalıdır. Uzun COVID sendromunda PR ile ilgili yayınlanmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. PR'den kimlerin yararlanacağı ve tedavi protokolleri konusunda daha ayrıntılı bilgilere ihtiyaç bulunmaktadır.

Tele-PR uygulamaları, COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen hastaların ihtiyaçlarına yönelik supervize (hastane/merkez temelli) veya ev temelli kapsamlı PR modellerinin uygulanmasına olanak sağlayabilir. Ülkemizin enfeksiyon kontrol politikaları izin verdiğinde, bireysel PR ihtiyaçlarını ele almak için rutin takip yapılabilir.

COVID-19'da tele pulmoner rehabilitasyon uygulamaları ne düzeyde kullanılabilir?

Tele-PR, uygulamaların hasta ile sağlık hizmeti sağlayıcısı arasında telefon, internet ve video-konferans iletişimleri gibi telekomünikasyon teknolojisi aracılığı ile sağlanması olarak tanımlanmaktadır. Değerlendirme, izlem, müdahale, eğitim ve danışmanlık gibi rehabilitasyon hizmetlerini kapsamaktadır (40,41). COVID-19 hastalarında akut, post akut ve kronik dönemde tele-rehabilitasyon uygulamalarından yararlanılabilir. Ancak hasta seçimi, hasta uyumu ve COVID-19 enfeksiyonunun akut ve kronik dönemdeki komplikasyonları açısından dikkat edilmelidir. Tele-PR uygulamasında hasta, bakım verenler PR merkez/ünitesi ekibi ile iş birliği içinde olmalıdır. Düşme riski olan, uyum göstermeyen, iletişim problemleri, kognitif bozukluğu, kontrolsüz kardiyovasküler hastalık ve nöbet öyküsü olan hastalarda ve ciddi pulmoner hipertansiyon gibi yakın monitorizasyon gereken durumlarda, hasta tele-rehabilitasyon programına alınmamalıdır (42). Yapılan çalışmalarda, geleneksel PR içeriğinin birçoğunun tele-rehabilitasyon uygulaması olarak kullanılabilirdiği gösterilmiştir (43,44). COVID-19 hastalarında tele-rehabilitasyon ile uygulanan PR programlarının yan etki olmadan egzersiz kapasitesini artırdığı ve nefes darlığını azalttığı belirlenmiştir (45,46).

Komplike olmayan hastalarda akut dönemde fiziksel aktivite sürdürülmelidir. Hafif-orta seyirli pnömonide akut dönemde aktif mobilizasyon protokolü uygulanmalı, üst ve alt ekstremitte egzersizleri yapılmalıdır. Ağır seyirli pnömonide akut dönemde pasif veya aktif mobilizasyon uygulanmamalıdır. Post akut dönemde PR programı, doğrudan gözetimli yatarak, ayaktan veya gözetimli, gözetimsiz evde ve ayrıca tele-rehabilitasyon modelleri şeklinde olabilir. Uzamış COVID ve rehabilitasyonu halen öğrendiğimiz bir süreçtir. Çok boyutludur ve bilinmeyenleri çoktur. Mevcut hizmetler fazladan talebi karşılamakta zorlanabileceğinden, toplum temelli rehabilitasyon hizmetlerinin bu kişilere uygun şekilde düzenlenmesi sağlanmalıdır. Tele-PR uygulamaları, COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen hastaların ihtiyaçlarına yönelik supervize (hastane/merkez temelli) veya ev temelli kapsamlı PR modellerinin uygulanmasına olanak sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Felten-Barentsz KM, van Oorsouw R, Klooster E, et al. Recommendations for hospital-based physical therapists managing patients with COVID-19. Phys Ther 2020;100(9):1444-

2. Wittmer VL, Paro FM, Duarte H, et al. Early mobilization and physical exercise in patients with COVID-19: A narrative literature review. Complement Ther Clin Pract 2021;43:101364.

3. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. J Physiother 2020;66(2):73-82.

4. Lazzari M, Lanza A, Bellini R, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a position paper of Italian Association of Respiratory Physiotherapists. Monaldi Arch Chest Dis 2020;90(1).

5. İnal İnce D, Vardar Yağlı N, Sağlam M, et al. COVID-19 enfeksiyonunda akut ve post akut fizyoterapi ve rehabilitasyon. Turk J Physiother Rehabil 2020; 31(1):81-93.

6. Pedersini P, Villafañe JH, Corbellini C, et al. COVID-19 pandemic: a physiotherapy update. Electron J Gen Med 2021;18(1):em264

7. Pancera S, Bianchi LNC, Porta R, et al. Feasibility of subacute rehabilitation for mechanically ventilated patients with COVID-19 disease: a retrospective case series. Int J Rehabil Res 2021;44(1):77-81.

8. McWilliams D, Weblin J, Hodson J, et al. Rehabilitation levels in patients with COVID-19 admitted to intensive care requiring invasive ventilation. An observational study. Ann Am Thorac Soc 2021;18(1):122-9.

9. Vitacca M, Carone M, Clini EM, et al. Joint Statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: The Italian Position Paper. Respiration 2020;99(6):493-9.

10. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: Interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. Eur Respir J 2020;56(6):2002197.

11. Jones JR A, Attard Z, Bellomo R, et al. Repeated proning in non-intubated patients with COVID-19. Respirology 2021;26(3):279-80.

12. Battaglini D, Robba C, Caiffa S, et al. Chest physiotherapy: An important adjuvant in critically ill mechanically ventilated patients with COVID-19. Respir Physiol Neurobiol 2020;282:103529.

13. Gentil P, de Lira CAB, Coswig V, et al. Practical recommendations relevant to the use of resistance training for COVID-19 survivors. Front Physiol 2021;12:637590.

14. Burgess LC, Venugopalan L, Badger J, et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation on the recovery of people with COVID-19 admitted to the intensive care unit: A

narrative review. *J Rehabil Med* 2021;53(3):jrm00164.

15. Sañudo B, Seixas A, Gloeckl R, et al. Potential application of whole body vibration exercise for improving the clinical conditions of COVID-19 infected individuals: a narrative review from the World Association of Vibration Exercise Experts (WAVex) Panel. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(10):3650.

16. Belli S, Balbi B, Prince I, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J* 2020; 56(4):2002096.

17. Sheeny LM. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill* 2020;6(2):e19462.

18. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020;6(4):00542-2020.

19. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of “disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA* 2020;324(22):2251-2.

20. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026.

21. NICE. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Erişim tarihi: 13 Ocak 2021.

22. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27(4):601–15.

23. Shah W, Hillman T, Playford ED, et al. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021;372:n136.

24. Santana AV, Fontana AD, Pitta F. Pulmonary rehabilitation after COVID-19. *J Bras Pneumol* 2021;47(1):e20210034.

25. Fila E, Ricco I, Rocco G, et al. Recommendations for the respiratory rehabilitation of hospitalized and discharged COVID-19 patients: A systematic review. *G Ital Med Lav Erg* 2021;43(1):56-65.

26. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19 – a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res* 2021;7(2):00108-2021.

27. Vitacca M, Paneroni M, Ambrosino N. Pulmonary rehabilitation in post-acute pati-

ents with COVID-19. In: *Pulmonary rehabilitation*, 2nd ed. Donner CF, Ambrosino N, Goldstein RS (eds). CRC Press Taylor and Francis: London; 2020:pp. 503-510.

28. Troosters T, Polkey MI, Gosselink R. Respiratory muscle function in rehabilitation. In: *Pulmonary Rehabilitation*, 2nd ed. Donner CF, Ambrosino N, Goldstein RS (eds). CRC Press Taylor and Francis: London; 2020:pp. 87–96.

29. Puente-Maestu L, Maltais F, Nyberg A, et al. Peripheral muscles. In: *Pulmonary Rehabilitation*. 2nd ed. Donner CF, Ambrosino N, Goldstein RS (eds). CRC Press Taylor and Francis: London; 2020: pp. 97–113.

30. Laveneziana P, Mahler DA. Dyspnoea. In: *Pulmonary Rehabilitation*. 2nd ed. Donner CF, Ambrosino N, Goldstein RS (eds). CRC Press Taylor and Francis: London; 2020: pp. 123–32.

31. Beauchamp MK. Balance impairment. In: *Pulmonary Rehabilitation*. 2nd ed. Donner CF, Ambrosino N, Goldstein RS (eds). CRC Press Taylor and Francis: London; 2020: pp.143–50.

32. COVID-19 Pandemi Sürecinde Pulmoner Rehabilitasyon Türk Toraks Derneği Uzlaşma Raporu 2021. Ergun P, Çaylıdemir İ, Sağlam M (editörler). Optimus Yayıncılık: Ankara; 2021.

33. Jang MH, Shin MJ, Shin YB. Pulmonary and physical rehabilitation in critically ill patients. *Acute Crit Care* 2019;34(1):1-13

34. Curci C, Pisano F, Bonacci E, et al. Early rehabilitation in postacute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 rehabilitation unit and proposal of a treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020;56(5):633-41.

35. Barker-Davies RM, O’Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020;54(16):949-59.

36. Yang LL, Yang T. Pulmonary Rehabilitation for Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Chronic Dis Transl Med* 2020;6(2):79-86.

37. Gutenbrunner C, Nugraha B, Martin LT. Phase-Adapted Rehabilitation for Acute Coronavirus Disease-19 Patients and Patient With Long-term Sequelae of Coronavirus Disease-19. *Am J Phys Med Rehabil* 2021;100(6):533-8.

38. Décary S, Gaboury I, Poirier S, et al. Humility and Acceptance: Working Within Our Limits With Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther* 2021;51(5):197-200.

39. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, et al. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study. *Chron Respir Dis* 2021;18:14799731211015691.
40. Zampolini M, Todeschini E, Bernabeu Guitart M, et al. Tele-rehabilitation: present and future. *Ann Ist Super Sanita* 2008;44:125-34.
41. Russell TG. Physical rehabilitation using telemedicine. *J Telemed Telecare* 2007;13:217-20.
42. College of Physical Therapists of British Columbia. Advice to Consider, COVID-19 and telerehabilitation. Available from: <https://cptbc.org/physical-therapists/practice-resources/advice-to-consider/covid-19-and-tele-rehabilitation/> Erişim tarihi: 01.06.2021.
43. Chaplin E, Hewitt S, Apps L, et al. Interactive web-based pulmonary rehabilitation programme: a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open* 2017;7:e013682.
44. Holland AE, Cox NS. Telerehabilitation for people with chronic lung disease. Available from: <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/quarterly-bite/telerehabilitation-for-people-with-chronic-lung-disease>. Erişim tarihi: 01.06.2021.
45. Martin I, Braem F, Baudet L, et al. Follow-up of functional exercise capacity in patients with COVID-19: It is improved by telerehabilitation. *Respir Med* 2021;183:106438.
46. Paneroni M, Vitacca M, Bernocchi P, et al. Feasibility of tele-rehabilitation in survivors of COVID-19 pneumonia. *Pulmonology* 2021:S2531-0437(21)00088-X.