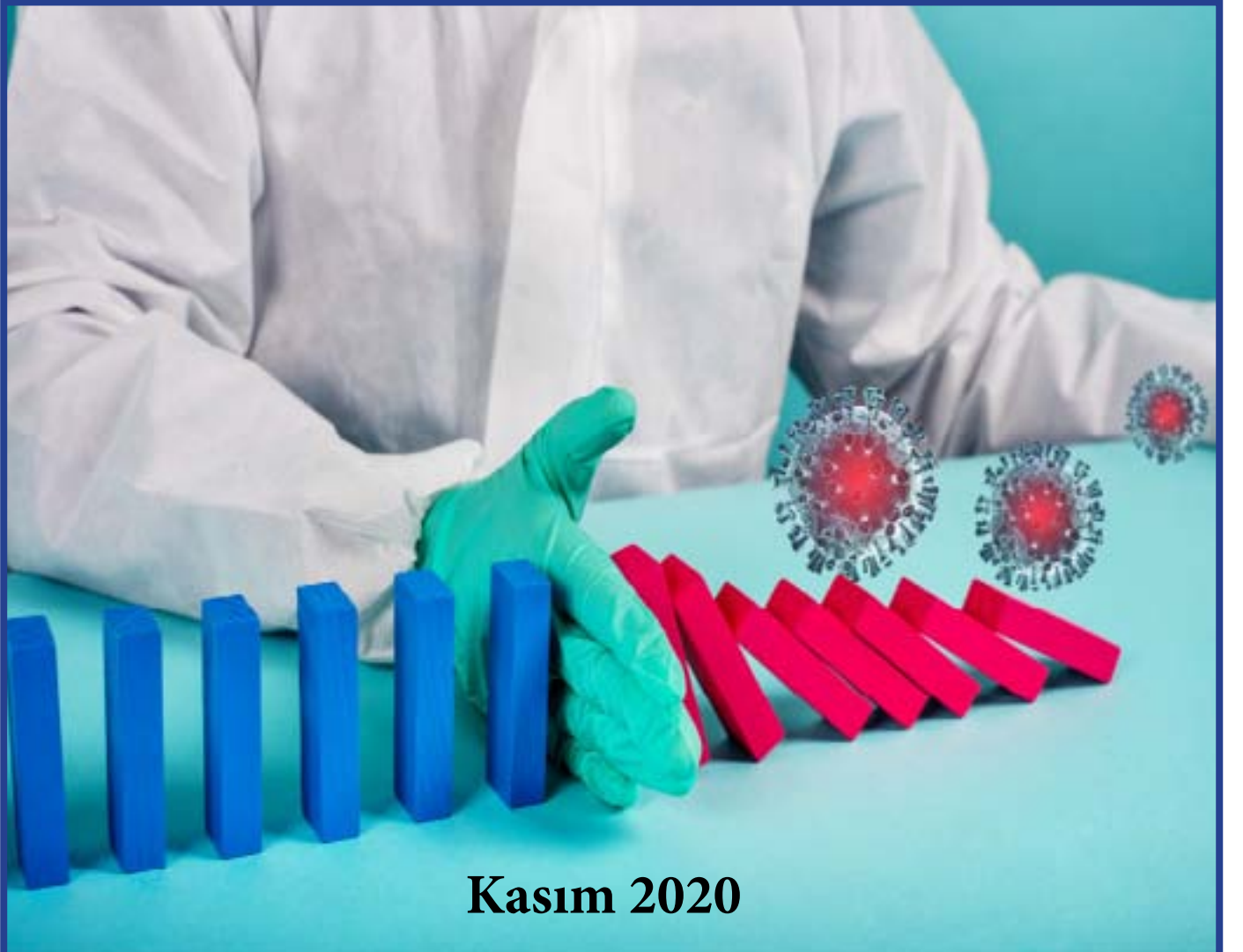




**TÜRK TORAKS DERNEĞİ**

# **COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu**



**Kasım 2020**

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

*Salgında kaybettiğimiz sağlık çalışanlarımızın anısına saygı ile..*

## Editörler

Prof Dr Nurdan Köktürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof Dr Oya İtil

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Dizgi: Nazlı Çetin Beyaz**

**Göksel Altınşık Ergur**

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

## İçindekiler

Sayfa No

1. COVID-19 pandemisi için epidemiyolojik tanımlar 6-13  
*Kayihan Pala*
2. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarında bulaş riskini azaltma stratejileri 14-19  
*Abdulsamet Sandal, Zehra Nur Töreyn*
3. COVID-19'da mikrobiyolojik tanı testleri 20-23  
*Arzu Saymer*
4. COVID-19 tanısında radyolojik değerlendirme 24-29  
*Gonca Erbaş*
5. COVID-19'da hastalık ağırlık tanımları ve yatış kriterleri 30-35  
*Özlem Azap*
6. COVID-19'da prognostik belirteçler 36-40  
*Cenk Babayiğit, Ayşın Şakar Coşkun*
7. COVID-19'da taburculuk kriterleri 41-44  
*Özlem Azap*
8. COVID-19'da taburculuk sonrası takip önerileri 45-50  
*Nurdan Köktürk, Metin Özkan*
9. COVID-19'da hidroksiklorokin tedavisi 51-53  
*Abdullah Saymer, Hüsnü Pullukçu*
10. COVID-19'da antiviral tedaviler 54-59  
*Serap Şimşek Yavuz*
11. COVID-19'da antibakteriyel tedavi 60-62  
*Fusun Öner Eyüboğlu, Abdullah Saymer*
12. COVID-19'da konvalesan plazma tedavisi 63-68  
*Nalan Adıgüzel, Begüm Ergan*

<b>13. COVID-19’da mezenşimal kök hücre tedavisi ve intravenöz immunoglobulin tedavileri</b>	<b>69-77</b>
<i>Deniz Gören Şahin, Mutlu Arat</i>	
<b>14. COVID-19’da kortikosteroid tedavisi</b>	<b>78-82</b>
<i>Ebru Çakır Edis, Öner Dikensoy</i>	
<b>15. COVID-19 tedavisinde IL-1, IL-6 ve TNF-α Anti-sitokin monoklonal antikör kullanımı</b>	<b>83-101</b>
<i>Ahmet Kürsat Azkur, Dilek Azkur, Cezmi A. Akdiş</i>	
<b>16. COVID-19 profilaksisinde ve tedavisinde virüse spesifik monoklonal antikörler</b>	<b>102-106</b>
<i>Cezmi A. Akdiş, Barbaros Oral</i>	
<b>17. COVID-19’da antikoagülan tedavi</b>	<b>107-116</b>
<i>Emel Eryüksel, Sait Karakurt</i>	
<b>18. COVID-19’da yoğun bakım solunum yetmezliği tedavileri ve girişimleri</b>	<b>117-132</b>
<i>Sait Karakurt, Emel Eryüksel</i>	
<b>19. COVID-19’da beslenme nasıl olmalıdır? Ozon tedavisinin yeri var mıdır?</b>	<b>133-141</b>
<i>İlknur Aydoğan, Şennur Özen</i>	
<b>20. COVID-19’da vitaminler, asetil salisilik asit, glutatyon ve çinkonun COVID-19’dan korunma ve tedavideki yeri</b>	<b>142-148</b>
<i>Yeşim Tunçok, Canet İncir</i>	
<b>21. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu</b>	<b>149-159</b>
<i>Elif Dağlı, Yasemin Gökdemir</i>	
<b>22. SARS-CoV-2 aşılı</b>	<b>160-167</b>
<i>Murat Akova</i>	
<b>23. COVID-19’da pulmoner rehabilitasyon</b>	<b>168-171</b>
<i>Deniz İnal İnce</i>	

## ÖNSÖZ

### Değerli Meslektaşlarımız,

Ülkemizde ilk COVID-19 olgusunun görülmesinden bu yana sekiz ay geçmiştir. Bu süreçte bütün dünyada olduğu gibi Türkiye’de de pandemi ciddi biçimde hayatı etkilemiş, çok sayıda vatandaşımız ve sağlık çalışanı bu salgında kaybedilmiştir. Süreç boyunca büyük fedakârlıkla çalışan, hastaları uğruna yitirdiğimiz 185 sağlık çalışanını saygı ile anıyoruz. Onların bu fedakârlıklarına karşılık bir uzmanlık derneği olarak uzmanlarımıza verebileceğimiz en büyük desteklerden biri, üyelerimizin bilimsel ihtiyaçlarını olabildiğince karşılamak ve COVID-19 hakkında en güncel verileri onlara ulaştırmaktır. Bu bağlamda başlangıcın aksine günümüzde çok sayıda yayın bulunmakta, uluslararası kılavuzlar yayınlanmaktadır. Türk Toraks Derneği (TTD), büyük oranda hastalığın ağırlığının yarattığı baskı ve tedavi başlama gereksinimine dayandığını gözlemlediğimiz, çeşitli ajanların kullanıldığına tanık olduğumuz bir klinik pratik ortamında, giderek artan sayıda ortaya çıkmakta olan bilimsel kanıtları mümkün olduğunca sunmak, bunları değerlendirmek ve öneriler yapmak için “TTD-COVID-19 Görev Grubu’nu” kurmuştur. Bu grubun oluşturduğu, kanıtların toparlandığı bu rapor ile TTD dünyada konu hakkındaki son gelişmelere olabildiğince ulaşmanız ve daha önce “gri zon” diye tanımladığımız ve standart raporlarda yer almayan güncel sorulara cevap vermeyi amaçlamıştır. 30.11.2020 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, dizgi&düzenleme için Dr. Nazlı Çetin’e gönülden teşekkürü bir borç biliriz.

Güzel günlerde hep beraber olmak dileğiyle,

Sevgi ve saygılarımızla.

Prof. Dr. Oya İtil, 2. Başkan Yardımcısı

TTD Merkez Yönetim Kurulu Adına

## 1. COVID-19 pandemisi için epidemiyolojik tanımlar

Prof. Dr. Kayihan Pala

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Bursa

kpala@uludag.edu.tr, kayihanp@gmail.com



**Raporun bu bölümünde salgın boyunca sıkça duyulan epidemiyolojik kavramların açıklanması hedeflenmiştir.**

### Atak hızı (attack rate) nedir?

Risk altındaki bir toplumda enfeksiyon etmeni ile karşılaşan kişilerden hasta olanların oranıdır. Nüfusun bir bölümü hastalığı geçirmiş olma veya aşılama nedeniyle bağışıkta hastalığa duyarlı olmayacağı için, atak hızı olduğundan düşük tahmin edilebilir (1).

### İkincil atak hızı (secondary attack rate) nedir?

İkincil atak hızı, hastalığın ikinci en uzun kuluçka döneminde ortaya çıkan olguların, risk altındaki topluma oranıdır (2). İlk olgu görüldükten sonra ikinci en uzun kuluçka döneminde ortaya çıkan olguların birincil olgulardan bulaştığı kabul edilir. Hastalığın kişiden kişiye yayılmasının iyi bir ölçüsüdür. Enfeksiyonun bir aile, hane, konut, işyeri, yatakhane veya benzeri risk altındaki bir toplulukta ne kadar yayıldığını gösterir.

### Ayırma (izolasyon) nedir?

Olguların hastalığın bulaşıcılık süresi kadar sağlıklı kişilerle temaslarının kesilmesi, ayrı tutulmasıdır. Ayırma bulaşıcı etmenin duyarlı kişilere doğrudan ya da dolaylı geçişini engelleyen ya da sınırlayan bir yer ve ortamda yapılmalıdır (3).

### Ayrı tutma (tecrit) nedir?

Bulaşıcı bir hastalığın denetimini kolaylaştırmak amacıyla sağlıklı kişilerin hastalarla temasının kesilmesidir. Böylelikle risk altında olduğu bilinen kişilerin hasta olmaları önlenir. Ayrı tutma, ayırmanın tersidir (3).

### Enfeksiyon ölüm oranı (infection fatality ratio) nedir?

Enfeksiyon ölüm oranı, enfekte olmuş kişiler içerisinde yaşamını yitirenlerin oranıdır. Hastalıktan ölenlerin, enfekte olmuş kişilere bölünmesiyle hesaplanır. Hastalığın ciddiyetinin önemli bir göstergesidir. Bir hastalığın gerçek ciddiyeti ancak enfeksiyon ölüm oranı ile tanımlanabilir. Enfekte kişilerin gerçek sayısını tahmin etmek için, toplumu temsil eden rasgele bir örneklemede serolojik test yaparak patojene maruziyetin kanıtını tespit etmek önemli bir yöntemdir (4).

### Salgınla mücadelede farmakolojik olmayan müdahaleler (non-pharmacological interventions, NPI) nelerdir?

Salgınlara karşı savaşmada dört ana başlıkta sıralanan farmakolojik olmayan önlemleri içerir (5):

- Kişisel koruyucu önlemler (El hijyeni, solunum görgü kuralları ve yüz maskeleri);
- Çevresel önlemler (Yüzeylerin ve nesnelere dezenfeksiyonu ve diğer çevresel önlemler);
- Fiziksel uzaklık önlemleri (Temaslı izlemi, hastaların izolasyonu, karantina, okul önlemleri ve okulların kapatılması, işyeri önlemleri ve işyerlerinin kapatılması ve kalabalıktan kaçınma) ve
- Seyahatle ilgili önlemler (Seyahat tavsiyesi, giriş ve çıkış taramaları, seyahat kısıtlamaları ve sınırların kapatılması).

### Filyasyon (filiation) nedir?

Bulaşıcı hastalık salgınlarında ilk olgunun ve bu olguyla temas eden kişilerin veya başka olguların bulunmasına yönelik çalışmalardır (3).

Bulaşıcı hastalık etkenini ortadan kaldırmak için en etkin yöntem kaynağa yönelmektir. Kaynağa yönelik önlemlerin uygulanabilmesi için önce kaynağın bulunması ve ulaşılabilmesi gerekir. Bulma ve ulaşma çok güç, bazen olanaksız olabilir. Kaynağın bulunmasında temel yaklaşım, gidilebilen son noktaya kadar düşünmek, aramak ve ulaşmaya çaba göstermektir. Gerçek anlamda kaynak olarak tanımlanmasında güçlük çekilse bile, ulaşılabilen son nokta kaynak kabul edilir ve gereken önlemler buna göre alınır. Zincirin kırılmasında kaynak hedef alınmıyorsa genellikle köklü sonuçlara ulaşılır. Uygulanan yöntemler kaynağın bulunması/filyasyon, bildirim, kesin tanı konması, sağaltım, ayırım, dezenfeksiyon, taşıyıcı aranması, sağlık eğitimi, hayvan sağlığı hizmetlerinin geliştirilmesi, hasta hayvanın bulunması/sağaltılması/yok edilmesi ve yabanıl hayvanlardan uzak durulması olarak sayılabilir (6).

## Karantina (Quarantine) nedir?

Bulaşıcı bir hastalığa yakalanmış olmasından kuşku duyulan kişi ve/veya hayvanları hastalığın en uzun kuluçka süresine eşit bir süre sağlam kişilerle temas ettirmemek üzere alınan önlemdir.

Enfekte kişilerle temas veya bulaşıcı hastalıktan etkilenen bölgelere seyahat geçmişine dayalı olarak, enfekte olma olasılığı bulunan kişilerin toplumdan ayrılması veya hareketlerinin kısıtlanması (5).

Karantinanın etkili olması hem olguların hem de hastalığa henüz yakalanmamış sağlıklı kişilerin doğru saptanması/bilinmesi ile doğrudan ilişkilidir. Salgının baskılanmasının seçilmesi halinde alınabilecek en etkili kontrol önlemi karantinedir.

## Olgu (case) nedir?

Belirli bir bulaşıcı hastalığı olan bir kişiyi ifade eder. Bulaşıcı hastalıklarda olgu tanımı kişi, yer, zaman ve klinik özellikler için ölçütleri içerir (2). Bulaşıcı hastalık salgınlarında laboratuvar tanısı olanlar 'Doğrulanmış olgu', laboratuvar tanısı olmadığı halde tipik klinik bulgu gösterenler 'Olası olgu' ve yalnızca bazı klinik özellikler gösterenler 'Kuşkulu olgu' olarak sınıflandırılır (Tablo 1.1).

## Endeks olgu (Index case) nedir?

Epidemiyolojik bir çalışmaya dahil edilen en erken belgelenmiş bir olgu veya bir salgında tespit edilen ilk olgudur. Bu, mutlaka salgının ilk olgusu olduğu anlamına gelmez (2).

## Olgu ölüm oranı (Case fatality ratio) nedir?

Olgu ölüm oranı, bir hastalık tanısı alan ve o hastalık nedeniyle yaşamını yitirenlerin oranıdır. Hastalıktan ölenlerin, doğrulanmış olgu sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Yalnızca tespit edilen olgular içerisinde hastalığın şiddetini gösterdiği için, hastalığın ciddiyeti ile ilgili sınırlı bilgi verir. Olanaklıysa hastalığın ciddiyeti ile ilgili olarak enfeksiyon ölüm oranını kullanmak daha uygundur.

Bir salgının ölümcüllüğünü ve uygulanan herhangi bir halk sağlığı önlemini değerlendirmek için kullanılacak güvenilir bir olgu ölüm oranı, genellikle salgının sonunda, tüm olgular çözüldükten sonra (etkilenen bireyler öldükten veya iyileştikten sonra) elde edilir (4).

Tablo 1.1. COVID-19 Olgu tanımları (Case definition) (7):

<b>1.1.1. Kuşkulu olgu (Suspected case):</b>
<b>A. Klinik VE epidemiyolojik ölçütleri karşılayan kişi:</b>
<b>Klinik Ölçütler:</b>
• Akut ateş ve öksürük
<b>VEYA Aşağıdaki belirti veya semptomlardan HERHANGİ ÜÇ VEYA DAHA FAZLASININ akut başlangıcı:</b>
• Ateş, öksürük, genel halsizlik / yorgunluk, baş ağrısı, miyalji, boğaz ağrısı, nezle, dispne, anoreksi / bulantı / kusma, ishal, zihinsel durum değişikliği.
<b>VE</b>
<b>Epidemiyolojik Ölçüt:</b>
• Semptom başlangıcından önceki 14 gün içinde herhangi bir zamanda virüs bulaşma riskinin yüksek olduğu bir bölgede ikamet etmek veya çalışmak: kapalı ikamet yerleri, yerinden edilmiş kişiler için kamp ve benzeri ortamlar;
<b>VEYA</b>
• Semptom başlangıcından önceki 14 gün içinde herhangi bir zamanda toplumda bulaşın olduğu bir bölgede ikamet etmek veya oraya seyahat etmek;
<b>VEYA</b>
• Semptom başlangıcından önceki 14 gün içinde herhangi bir zamanda sağlık tesislerinde veya toplum içindekiler de dahil olmak üzere herhangi bir sağlık hizmeti ortamında çalışmak.
<b>B. Şiddetli akut solunum yolu hastalığı</b> olan bir hasta (Ateş öyküsüyle birlikte akut solunum yolu enfeksiyonu veya ölçülen ateş $\geq 38\text{ C}^\circ$ ; son 10 gün içinde başlayan öksürük ve hastanede tedavi gereksinimi).

<b>1.1.2. Olası olgu (Probable case):</b>
A. Yukarıdaki <b>klinik ölçütleri</b> karşılayan VE <b>olası veya doğrulanmış olgu ile temaslı</b> veya en az bir doğrulanmış olgu içeren bir kümeye epidemiyolojik olarak bağlı bir hasta.
B. Göğüs radyografisi, göğüs BT veya akciğer ultrasonografisinde COVID-19'u düşündüren tipik <b>göğüs görüntüleme bulguları ile şüpheli bir olgu.</b>
C. Tanımlanmış başka bir neden yokken yakın zamanda <b>koku kaybı</b> veya <b>tat kaybı</b> olan bir kişi.
D. <b>Solunum sıkıntısı</b> olan bir yetişkinde başka türlü açıklanmayan VE <b>olası veya doğrulanmış bir olguyla temaslı</b> veya en az bir doğrulanmış olgu içeren bir kümeye epidemiyolojik olarak bağlı bir <b>ölüm.</b>

<b>1.2. Doğrulanmış olgu (Confirmed case):</b>
Klinik belirti ve semptomlardan bağımsız olarak, laboratuvar tarafından COVID-19 enfeksiyonu olduğu bildirilen kişi.

## Salgınlara karşı stratejiler nasıldır?

Bulaşıcı hastalık salgınının yönetilmesi sırasında iki temel stratejiden biri benimsenebilir; salgını baskılama ve salgının etkisini azaltma (8).

**a. Salgını baskılama stratejisi (supression):** Temel amacı hastalığın bulaştırıcılığının (her bir olgunun yol açtığı ortalama ikincil olgu sayısının) azaltılması; mümkün olan en kısa sürede temel üreme sayısının 1'in altına indirilmesidir. Bu amaçla, hastalığın başlangıç aşamasında insanların birbirleriyle temasının kesilmesine yönelik sıkı önlemler (karantina vb.) alınır. Bu yaklaşımın temel zorluğu, stratejinin hastalığa karşı etkin bir aşı ya da etkili bir tedavi bulunana kadar virüsün insan popülasyonunda dolaşmasının önlenmesi için sürdürülmesi gerektiğidir (9).

**b. Salgının etkisini azaltma stratejisi (mitigation):** Burada temel amaç, etkili bir aşı ve ilaç bulunana kadar salgının sağlık sonuçları (hastalanmalar ve ölümler) üzerindeki etkisini azaltmaktır. Bu amaçla insanlar arasındaki doğrudan ve yakın teması azaltmak için fiziksel uzaklık önlemleri, toplu taşıma ve rota kısıtlamaları dahil seyahat kısıtlamaları gibi toplum hareketliliğinin kısıtlanmasına yönelik önlemler alınır. Bu strateji R'yi (Üreme sayısı) azaltarak hastalığın yayılmasının yavaşlatılmasını amaçlar, ancak R'yi 1'in altına düşürmez (9).

## Sürveyans (surveillance) nedir?

Sağlık alanında sürveyans, halk sağlığı faaliyetlerinin planlanması, uygulanması ve değerlendirilmesi için gerekli olan sağlık verilerinin sürekli ve sistematik olarak toplanması, analiz edilmesi ve yorumlanmasıdır (10). Bulaşıcı hastalıklar söz konusu olduğunda sürveyans, sürekli ve sistematik kayıtlarla ya da taramalarla hasta kişilerin bulunmasıdır (3).

**a. Pasif sürveyans:** Eğer sürveyans işlemleri için sağlık personeli görevli olduğu sağlık kuruluşundan ayrılmıyor ve halk o kuruluşa geldikçe sürveyans işlemleri yürütülüyorsa buna 'pasif sürveyans' adı verilir. Burada pasif olan sağlık personelidir (3).

**b. Aktif sürveyans:** Bir bulaşıcı hastalık salgını çıktığında ya da salgının başlanması beklediği zamanlarda uygulanan hasta taramalarıdır. Bu yöntemde pasif sürveyansa göre daha etkili bir çaba vardır. Ev ev dolaşarak hasta aranabilir. Türkiye'de sıtma sürveyans memurlarının, sıtmanın endemik olduğu yörelerde köy köy dolaşarak ateşli kişilerden kalın kan yayması almaları ve bu yaymaların laboratuvarlarda incelenerek sıtmalı kişilere tanı konması aktif sürveyans örneğidir. Bu yöntemde sağlık personeli aktif, hastalar ise pasiftir (3).

**c. Sentinel sürveyans:** Belirli bir hastalık hakkında yüksek nitelikli verilere gereksinim duyulduğunda, pasif sürveyans sistemiyle elde edilemeyen verileri sağlamak için 'sentinel sürveyans' kullanılır. Çoğu pasif sürveyans sistemi mümkün olduğunca çok sayıda sağlık çalışanından veya sağlık tesisinden veri alırken, bir sentinel sürveyans sistemi sadece özenle seçilmiş raporlama yöntemleriyle ilgili sınırlı bir ağ içerir (3).

Örneğin, ülkemizde mevsimsel grip hastalığını izlemek, olası salgınları önceden fark etmek, grip virüsünün yaygınlığını ve tiplerini tespit etmek, elde edilen bilgilerle ülkemizi dünya genelindeki bilgiler ile birlikte değerlendirmek ve sonuç olarak vatandaşlarımızı gripten korumak amaçları ile Sağlık Bakanlığı bünyesinde 2005 yılından beri "sentinel influenza sürveyansı" yürütülmektedir. Bu amaçla ülkemizin farklı bölgelerinden nüfus yoğunluğunun yüksek olduğu seçilmiş 17 ilde çalışan toplam 180 aile hekimi sürveyansta görev almaktadır.

## Temaslı izlemi (Contact tracing) nedir?

Enfekte bir kişiyle temas etmiş olabilecek kişilerin tanımlanması ve izlenmesi (5).

## Temel üreme sayısı (Basic reproduction number, R0) nedir?

Temel üreme sayısı, bulaşıcı hastalığa duyarlı bir nüfusta, enfekte olmuş bir kişinin bulaştırıcı olduğu süre boyunca hastalığı bulaştırdığı ikincil olguların sayısıdır. R0 hastalığın bulaşma hızını ve alınan önlemlerin etkinliğini göstermesi bakımından önemli bir epidemiyolojik göstergedir (1).

## Etkili üreme sayısı (Effective reproduction number, Re) nedir?

R0 salgının başlangıcında, toplumun henüz büyük çoğunluğu hastalığa karşı duyarlı olduğunda değerli bilgiler verir. Ancak salgının ilerleyen evrelerinde temel üreme sayısının zaman içerisindeki değişimini gösteren etkili üreme sayısı (Re) (veya zamana bağlı üreme sayısı, Rt) hesaplanmalıdır. Etkili üreme sayısı hem duyarlı hem de duyarlı olmayan kişilerden oluşan bir toplumda, enfekte olmuş bir kişinin bulaştırıcı olduğu süre boyunca hastalığı bulaştırdığı ikincil olguların sayısıdır. Dolayısıyla bu değer, toplumun bağışıklık düzeyine bağlı olarak, farklı zaman noktalarında enfeksiyonun ne kadar yayılabileceğini açıklar (11).

R 1'den büyük olduğu müddetçe, enfekte olmuş her bir kişinin 1'den fazla yeni kişiyi enfekte ettiğini ve enfeksiyon zincirinin kırılmadığını gösterir ve bulaşıcı hastalık salgını sürer. R 1'e eşit

olduğunda hastalık endemiktir. R sıfıra yaklaştıkça hastalığın bulaştığı kişi sayısı azalır ve salgın etkisini yitirerek ortadan kaybolur.

### **Toplum Bağışıklığı (Herd immunity) nedir?**

‘Sürü bağışıklığı’ olarak da dilimize çevrilen bu yaklaşım, bir toplumda yeterli bir oranda bağışıklık sağlanması durumunda (Bu oran hastalığa göre değişebilir), hastalığa karşı duyarlı olan bireylerin söz konusu enfeksiyondan dolaylı olarak korunması anlamına gelir. Bir toplumdaki duyarlı bireylerin oranının, bulaşma için gereken eşiğin altına (Toplum bağışıklık eşiği, herd immunity threshold) düşürülmesi amaçlanmaktadır. Yeterli bağışıklık oranı genellikle toplum bağışıklığı sağlamayı amaçlayan aşı programları bağlamında düşünülür, böylece çok genç ve bağışıklığı zayıflamış olanlar da dahil olmak üzere aşılanamayanlar hastalığa karşı korunur (12).

Aşısı olmayan bir bulaşıcı hastalık söz konusu olduğunda toplum bağışıklığı, ancak toplumun büyük bir bölümünün hastalığa yakalanmasına göz yumularak sağlanabilir. SARS-CoV-2 için temel üreme sayısının (R0) 3 olarak varsayılması durumunda, toplum bağışıklığı eşiği yaklaşık %67 olarak hesaplanmaktadır (12).

### **Toplumun hareketliliğinin sınırlandırılması (Community containment):**

Toplumun büyük bir çoğunluğunun uyması koşuluyla, kişilerin fiziksel olarak bir arada ve birbirlerine yakın olmalarını engellemek, etkileşimleri ve hareketliliği azaltmaktır. Yakın teması engellemek için bütün toplantıların iptali, okulların kapatılması, toplu zaman geçirilen işyeri ve mekanların kapatılması, evden çalışmanın benimsenmesi ve bakkaldan yiyecek almak gibi zorunlu karşılaşmalarda fiziksel uzaklığın korunması gibi uygulamalar yürürlüğe konabilir (13). Bu uygulama, toplumun temel ve sağlık ihtiyaçlarını karşılayacak planlama ve örgütlenmenin sağlanması ile başarılı olur.

### **Kaynaklar**

1. Straif-Bourgeois S, Ratard R, Mirjam K. Infectious Disease Epidemiology. In: Wolfgang A, Iris P, editors. Handbook of Epidemiology. New York: Springer; 2013. page 2041–119.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Principles of Epidemiology in Public Health Practice. 3rd Editio. Atlanta: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES; 2012.

3. Öztekin Z. Halk Sağlığı Sözlüğü. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü; 1998.
4. World Health Organization. Estimating mortality from COVID-19, Scientific Brief [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19>
5. World Health Organization. Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza. Glossary. [Internet]. 2019. Available from: <https://extranet.who.int/sph/docs/file/3848>
6. Aksakoğlu G. Bulaşıcı Hastalıklarla Savaşım. 3. Yazım. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
7. World Health Organization. WHO COVID-19: Case Definitions [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 7]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance\\_Case\\_Definition-2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1)
8. Kayı İ, Sakarya S. Policy Analysis of Suppression and Mitigation Strategies in the Management of an Outbreak Through the Example of COVID-19 Pandemic. Infect Dis Clin Microbiol 2020;2(1):30–41.
9. Neil M F, Daniel L, Gemma NG, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imp Coll COVID-19 Response Team [Internet] 2020;16-03–2020. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>
10. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Basic Epidemiology. Geneva: World Health Organization; 2006.
11. Annunziato A, Asikainen T. Effective Reproduction Number Estimation from Data Series [Internet]. 2020. Available from: [https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC121343/r0\\_technical\\_note\\_v3.4.pdf](https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC121343/r0_technical_note_v3.4.pdf)
12. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. Immunity 2020;52(5):737–41.
13. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: Pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. J Travel Med 2020;27(2):taaa020.

## 2. COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarında bulaş riskini azaltma stratejileri

Uzm. Dr. Abdulsamet Sandal

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

Uzm. Dr. Zehra Nur TÖREYİN

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Meslek Hastalıkları Kliniği, ntreyin@gmail.com



### Pandemi sürecinde, sağlık çalışanları sağlık kuruluşunda hangi kişisel koruyucu ekipmanları (KKE) kullanmalıdır?

#### Maske/Respiratör

COVID-19 Enfeksiyon Kontrol Önerileri kapsamında, KKE seçimi ile ilgili olarak uluslararası ve ulusal rehber önerileri şu hususta uzlaşmaktadır (1-5): **aerosol oluşturan işlemler sırasında respiratör (solunum koruyucu maske) kullanılmalıdır (Tablo 2.1).**

Oluşan aerosolün hasta sekresyonu olmadığı nemlendirilmiş oksijen uygulaması, nitrik oksit uygulaması veya nebulizatör ile ilaç uygulaması, riskin arttığı işlemler arasında değerlendirilmemekte (2) veya bu hususta uzlaşma bulunmadığı (3) belirtilmektedir.

**Tablo 2.1.** Aerosol oluşturan işlemler (1,2)

- Trakeal entübasyon ve ekstübasyon
- Elle havalandırma (ambu uygulaması)
- Trakeotomi veya trakeostomi işlemleri (açma veya kapama)
- Bronkoskopi
- Dental işlemler (örn. yüksek hızlı cihazların kullanımı),
- Non-invaziv ventilasyon (NIV), BPAP, CPAP
- Yüksek akımlı nazal oksijen
- Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon
- Nebülizasyon ile balgam indüksiyonu
- Solunum yolu örneği alınması
- Solunum yolu aspirasyonu
- Solunum yolu aspirasyonu gerektiren üst KBB havayolu işlemleri
- Üst solunum yolu aspirasyonu gereken üst GİS endoskopisi
- Solunum yolu/paranasal sinüsleri içeren cerrahi veya post-mortem yüksek hızlı kesim işlemleri

COVID-19 olası veya doğrulanmış olgularla karşılaşılan diğer durumlarla ilgili ulusal ve uluslararası öneriler birtakım farklılıklar göstermektedir. Aşağıdaki tabloda sağlık çalışanlarının maske ve respiratör kullanımı açısından ilk değerlendirme, pozitif olgulara tıbbi bakım ve aerosol oluşturan işlemler için ulusal ve uluslararası rehber önerileri özetlenmiştir (1-5). Bu öneriler hazırlanırken epidemiyolojik verilerle birlikte KKE'lere erişim olanaklarının da göz önünde bulundurulduğu akılda tutulmalıdır (5). Nitekim, KKE'lere erişim kısıtlaması bulunmadığı durumda sağlık çalışanlarında mesleki COVID-19 gelişiminin önlenilebileceği belirtilmiştir (6).

**Tablo 2.2.** Sağlık çalışanlarının maske ve respiratör kullanımı açısından ilk değerlendirme, pozitif olgulara tıbbi bakım ve aerosol oluşturan işlemler için ulusal ve uluslararası rehber önerileri (1-5)

Öneride Bulunan Kurum	Kullanım Yeri		
	İlk Değerlendirme	COVID-19 Pozitif Olgulara Tıbbi Bakım*	Aerosol oluşturan işlemler
T.C. Sağlık Bakanlığı	Tıbbi Maske	Tıbbi Maske	Respiratör (N95 veya FFP2)
WHO	Tıbbi Maske	Tıbbi Maske	Respiratör (N95 veya FFP2 veya FFP3)
CDC	Respiratör (N95)**	Respiratör (N95)**	Respiratör (N95)
ECDC	Tıbbi Maske	Respiratör (FFP2 veya FFP3)	Respiratör (FFP2 veya FFP3)
NHS	Tıbbi Maske	Tıbbi Maske***	Respiratör (FFP3)

CDC=Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri), ECDC=European Centre for Disease Prevention and Control (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi), NHS=National Health Service (Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmeti), WHO=World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

\*Aerosol oluşturan işlemler dışındaki tıbbi bakım

\*\*N95 maskeye ulaşamadığı durumlar için, Tıbbi Maske kabul edilebilir alternatif olarak belirtilmiştir.

\*\*\* Tek kişilik izolasyon odası olmadığı durumlarda Respiratör önerilmektedir.

#### Eldiven/Gözlük/Yüz koruyucu/Önlük-Tulum

T.C. Sağlık Bakanlığı'nca yayımlanan "COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Enfeksiyon Kontrolü ve İzolasyon" rehberine göre olası ve doğrulanmış COVID-19 olgularıyla 1 metreden daha yakın temas edecek personel için gerekli kişisel koruyucu malzemeler sağlık çalışanları için; eldiven, önlük, yüz koruyucu ve gözlük kullanılması önerilmiştir. Önlük; steril olmayan, tercihen sıvı geçirimsiz ve uzun kollu şeklinde tanımlanmıştır (1).



KKE'ler için uluslararası öneriler incelendiğinde, bu önerilerin hastalık kontrol merkezi (CDC) önerileriyle büyük ölçüde benzerlik gösterdiği görülmektedir (4). Ulusal Sağlık Servisi (NHS) önerilerinde eldiven, gözlük, önlük ve tulum kullanılmasını gerektiren durumlar ayrı ayrı tanımlanmıştır<sup>[2]</sup>. Bununla birlikte, ülkemizde de olduğu gibi, en yüksek düzeyde korumayı sağlayacak tek bir öneride bulunulmuş olması, önerinin uygulanabilirliği açısından daha uygundur (Tablo 2.2).

**Bir sağlık çalışanı COVID-19'a yakalandığında bu durum meslek hastalığı mıdır, iş kazası mıdır? Şu anda bu hastalık bu mevzuata tabi midir? Bu konuda TTD bünyesinde hangi çalışmalar yapılmıştır?**

6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu hükümlerinde, meslek hastalığı mesleki risklere maruziyet sonucu ortaya çıkan hastalık; iş kazası ise işyerinde veya işin yürütümü nedeniyle meydana gelen, ölüme sebebiyet veren veya vücut bütünlüğünü ruhen ya da bedenen engelli hâle getiren olay şeklinde tanımlanmıştır (7).

***Bu tanımlar pandemi dönemindeki sağlık çalışanları için düşünülecek olursa, örneğin pandeminin erken dönemlerinden itibaren tanı alan sağlık çalışanlarındaki COVID-19 bir meslek hastalığı; çalışılan sağlık kuruluşunda meydana gelen, örneğin aerosol oluşturan bir işlem sırasında hastanın balgam vb. sekresyonunun sıçraması gibi olaylar ise iş kazası olarak değerlendirilebilir***

6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu, bazı istisnalar (kolluk kuvvetleri, acil durum faaliyetleri, ceza infaz kurumundaki iş yurtları, ev hizmetleri vb.) dışında kamu ve özel sektördeki tüm işyerlerini ve tüm çalışanları kapsamaktadır (7). Ayrıca aynı kanun hükümlerine göre iş kazası ve meslek hastalığı ile ilgili bildirim zorunluluğu bulunmaktadır, bu bildirimler Sosyal Güvenlik Kurumu'na yapılmaktadır (7, 8).

Bununla birlikte **iş kazası veya meslek hastalığına tutulan çalışanların bu durumlarının yasal olarak kabul edilmesi ve elde edebileceği haklar, sigortalılık durumu ve mevzuatta bu hastalıkların hangilerinin ne derece tazmin edileceğini belirleyen listelere göre** farklılık göstermektedir.

***21.11.2020 tarihinde COVID-19'un sağlık çalışanlarında meslek hastalığı veya iş kazası olarak kabul edilmesine ilişkin bir kanun teklifi hazırlamak üzere Türkiye Büyük Millet Meclisi (TBMM) Sağlık Komisyonu üyeleri arasında bir görüş birliği sağlandığı açıklanmış olsa da bu yazının hazırlandığı tarih itibarıyla ülkemizde hâlen COVID-19 iş kazası veya meslek hastalığı olarak kabul edilmemiştir (9).***

Kamuoyu ile paylaşılan ancak henüz TBMM Genel Kurulu'nda görüşülmemiş bir kanun teklifinde, "5510 sayılı Kanununun 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (a) (Devredilen SSK) ve (b) (Devredilen BAĞKUR) bentleri kapsamındaki sigortalı" sağlık çalışanlarında COVID-19'un **meslek hastalığı** olarak kabul edilmesi ve "5510 sayılı Kanununun 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (c) (Devredilen Emekli Sandığı) bendi kapsamındaki sigortalı" sağlık çalışanlarında herhangi bir sistem ya da organlarında geçici ya da kalıcı anatomopatolojik fonksiyonel hasar oluşmuş olanlar için bu durumun **vazife malullüğü** olarak kabul edilmesine yönelik bir kanun değişikliği önerisi bulunmaktadır.

Dünya uygulamalarına bakıldığında, COVID-19'u sağlık çalışanları için meslek hastalığı olarak kabul eden ülkelerin sayısının giderek arttığı görülmektedir. Bu ülkelerin bazıları illiyet bağı gözetmeksizin tüm sağlık çalışanlarındaki COVID-19'u meslek hastalığı olarak değerlendirmekte, bazıları ise mesleki illiyet bağı kurabilmek için çeşitli kriterler belirlemektedir. Ülkemizde, yapılması planlanan yasal düzenleme bu konuda belirleyici olacaktır.

**Türk Toraks Derneği Mesleksel Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu**, ülkemizde pandeminin erken döneminden itibaren konu ile ilgili araştırma ve bilgilendirme faaliyetlerini sürdürmektedir (10). Konu ile ilgili olarak pandeminin erken döneminde Türk Toraks Derneği web sitesinde yayınlanan;

- Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Salgını Sırasında Mesleki Riskler Hakkında Bilgilendirme ve Öneriler
- Göğüs Hastalıkları Asistanları, Uzmanları, Hemşireleri İçin COVID-19'dan Korunma
- Sağlık Çalışanlarında Mesleki COVID-19 Enfeksiyonu ile İlgili Önemli Hususlar
- "COVID-19 Enfeksiyonu Sağlık Çalışanları Yönünden İşten Kaynaklanan Hastalıktır" Durum Raporu

dökümanlarına hâlen <http://www.toraks.org.tr> adresinden erişilebilmektedir.

16 Mayıs 2020'de "Sağlık Çalışanlarında COVID-19 ve Her Yönüyle Meslek Hastalıkları" konulu bir webinar düzenlenmiştir, bu webinar <https://www.youtube.com/watch?v=pdHZgfYSTQo> bağlantısından izlenebilmektedir. Ayrıca dernek üyesi sağlık çalışanlarının pandeminin erken dönemlerinde kurumlarında alınan önlemlerinin etkinliğine ilişkin görüşlerinin ve dernek üyesi sağlık çalışanlarında COVID-19'un değerlendirilmesini amaçlayan anket çalışmaları yürütülmüştür.

## Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. [COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Bilim Kurulu Çalışması Enfeksiyon Kontrolü ve İzolasyon]. Electronic document published on 2020 June 1. (cited 2020 October 23). Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37699/0/covid-19rehberienfeksiyonkontroluveizolasyonpdf.pdf>
2. NHS. COVID-19: Guidance for the remobilisation of services within health and care settings Infection prevention and control recommendations. Electronic document published on 2020 Augst 20. (cited 2020 October 23). Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/910885/COVID-19\\_Infection\\_prevention\\_and\\_control\\_guidance\\_FINAL\\_PDF\\_20082020.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/910885/COVID-19_Infection_prevention_and_control_guidance_FINAL_PDF_20082020.pdf)
3. ECDC. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings Fifth update. Electronic document published on 2020 October 6. (cited 2020 October 23). Available from: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Infection-prevention-and-control-in-healthcare-settings-COVID-19\\_5th\\_update.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Infection-prevention-and-control-in-healthcare-settings-COVID-19_5th_update.pdf)
4. CDC. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Healthcare Personnel During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Infection Control Guidance. Electronic document published on 2020 July 15. (cited 2020 October 23). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
5. WHO. Advice on the use of masks in the context of COVID-19 Interim guidance. . Electronic document published on 2020 June 5. (cited 2020 October 23). Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1279750/retrieve>
6. Kalsson U, Fraenkel CJ. Complete protection from covid-19 is possible for health workers All they need is the right protective equipment. BMJ 2020;370:m2641.
7. 6331 Sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu. (2012). T.C. Resmî Gazete, 28339, 20 Haziran 2012.
8. T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. (t.y.). Meslek Hastalıkları Bildirim Rehberi. Erişim: 28 Nisan 2020. Available from: <http://isg.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/160/2020/01/Meslek-Hastal%C4%B1klar%C4%B1-Bildirim-Rehberi.pdf>
9. Teyit.org. (2020). Covid-19'un meslek hastalığı sayılmasının sağlık komisyonunda kabul edildiği iddiası. Erişim: 25 Kasım 2020. Available from: <https://teyit.org/analiz-covid-19un-meslek-hastaligi-sayilmasinin-saglik-komisyonunda-kabul-edildigi-iddiasi>
10. Türk Toraks Derneği Mesleksi Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu (t.y.). Erişim tarihi: 25 Kasım 2020. Available from: <https://www.toraks.org.tr/site/community/workingGroups/p/V0dfT0NQREIT>

### 3. COVID-19'da mikrobiyolojik tanı testleri

Prof. Dr. 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.

#### SARS-CoV-2 RNA'sı nasıl saptanır?

En yaygın kullanılan yöntem gerçek zamanlı ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonu (real time reverse-transcriptase PCR, RT-qPCR). Virüsün yaklaşık 30 kb'lik RNA'sının küçük bir parçası (~ 100 bp) çoğaltılarak saptanır. Hedef bölge olarak virusun nükleokapsid (N), zarf (E), dikensi glikoprotein (S), polimeraz (RdRp) veya ORF1 gen bölgelerinden bir veya ikisi kullanılmaktadır (1). 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, testler arası standardizasyon olmadığı için klinikte kullanımı önerilmez. İlk tercih edilecek örnek türü nazofarenjiyal sürüntü olup, hastalığın ilk haftası içinde örnek alınması önerilir.

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

Testlerin analitik duyarlılığı, yonteme göre değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 1-100 kopya/reaksiyondur (2). 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 immünsüprese hastalarda süre daha uzun olabilir (3). Yalancı pozitiflik olabilir ancak nadirdir.

Negatif sonuç, genellikle kişinin enfekte olmadığı anlamına gelir. Ancak, klinik şüphe varsa, 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 (4).

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, işlemde nazofarinkse ulaşılması vb), taşınma koşullarına, hastadaki viral dinamiklere (virüsün hangi anatomik bölgede, ne miktarda bulunduğu) göre değişkenlik göstermektedir (1-5). 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 ( $\geq 90$  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 (6).

#### SARS-CoV-2 virüsünde mutasyonlar oluyor mu? Tanıyı etkiler mi?

Virusta, diğer RNA viruslarına kıyasla daha az olmakla birlikte, mutasyonlar gelişmektedir. Bunlardan S proteinindeki D614G değişimi, Haziran sonunda tüm dünyada hemen tüm izolatlarda görülen en yaygın mutasyon olmuştur (7). Bu mutasyonun virusun yayılımını kolaylaştırabileceğine ilişkin bazı çalışmalar olmakla birlikte henüz klinik açıdan anlamlı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Mutasyonların, özellikle de immün yanıt baskısı altında ortaya çıkabilecek ve yanıtta kaçışa yol açabilecek değişikliklerin izlenmesi önemlidir. Bu tür mutasyonlar antijen / antikor testlerinde sorun yaratabilir. Mutasyonlar, PCR testinde kullanılan primer - problemlerin bağlanma bölgesini etkilemediği sürece PCR testlerini etkilemez. Mutasyonlar sekanslama çalışmaları ile izlenmeli ve gerektiğinde testlerde değişiklikler yapılmalıdır.

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

Virüsa özgü antikorların saptanması, etkenle karşılaşmayı gösterir. Antijen olarak sıklıkla N veya S proteini kullanılmakta, anti-S antikorlarının daha özgül, anti-N antikorlarının daha duyarlı olduğuna ilişkin bazı çalışmalar bulunmaktadır. Antikorlar, genellikle 1 - 2. haftadan sonra saptanabilir oldukları için akut enfeksiyon tanısında kullanılması uygun değildir (8). ELISA veya CLIA esaslı yöntemlerin duyarlılık ve özgüllükleri hızlı kart testlerden (immünokromatografik test) daha iyidir. IgG veya total antikor bakan testler daha doğru sonuç vermektedir (9). Antikor yanıtı, enfeksiyonun şiddeti ve karşılaşmadan itibaren geçen gün sayısı ile doğru orantılıdır. Antikor testinin negatif olması enfeksiyonu dışlamaz. Diğer koronavirüsler ve bazı viral

enfeksiyonlar ile çapraz reaksiyon saptanabilmekte, bu nedenle özgüllüğü yüksek ( $\geq 99.5$ ) olan testlerin seçilmesi önerilmektedir.

Antikor testleri, temel olarak serolojik sürveyans çalışmalarında, immün plazma donörlerini belirlemede ve çocuklarda “çoklu sistem enflamasyonu sendromu” tanısında kullanılmaktadır. 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 (9).

Rutinde kullanılan testlerle saptanan antikorların, ne süre ile kalıcı oldukları ve re-enfeksiyondan korunmada etkili olan nötralizan antikorlar ile korelasyonu konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Antikor testlerinin bağışıklık göstergesi olarak veya korunma önlemlerinin gevşetilmesi amacıyla kullanılmaları doğru değildir (10).

### COVID-19 antijen testleri nedir?

Antijen testlerinde, virüsün proteinleri aranır, amplifikasyon yoktur, duyarlılık ve özgüllük viral RNA (PCR) testlerinden daha düşüktür. Ancak yüksek viral yüke (yaklaşık  $\geq 10^6$  kopya/ml) sahip enfekte kişileri saptayabildiği için, virüs miktarının fazla olduğu semptomların başlamasından önceki bir iki gün ve sonrasındaki 5-7 günlük dönemde başarılı olması beklenir (9). Antijen testleri için solunum yolu örnekleri gereklidir. PCR testine ulaşamayan veya hızlı bir ön değerlendirme gerektiren durumlarda kullanılabilir. Genellikle virüsün nükleokapsid antijeni aranmaktadır. Farklı özelliklere sahip testler bulunmaktadır. Negatif olması enfeksiyonu dışlamaz, hastanın daha duyarlı bir test olan PCR yöntemi ile değerlendirilmesi gereklidir. Yalancı pozitiflikler de olabilir. Bunu azaltabilmek için özgüllüğü yüksek ( $\geq 99$ ) testlerin kullanılması önemlidir (11).

***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 uzmanlarına ulaşarak bilgi almaları, sonuçların yorumlanması ve kısıtlılıkların anlaşılması açısından yararlı olacaktır. Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanları testlere ilişkin her türlü soru ve sorununuzda yardıma hazırdır ve işbirliği kurmaktan mutlu olacaklardır.***

### Kaynaklar

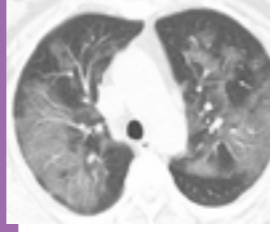
1. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Erişim tarihi: 5 Kasım 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
2. Foundation for Innovative New Diagnostics (FINN). Erişim tarihi: 5 Kasım 2020. Available from: <https://www.finndx.org/covid-19/sarscov2-eval-molecular/molecular-eval-results/>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. Erişim tarihi: 5 Kasım 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
4. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. Clin Infect Dis. 2020 Jun 16:ciaa760.
5. 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.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Investigative criteria for suspected cases of SARS-CoV-2 reinfection (ICR). Erişim tarihi: 5 Kasım 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html>
7. Callaway E. The coronavirus is mutating - does it matter? Nature. 2020;585:174-177
8. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing. Erişim tarihi: 5 Kasım 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
9. 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.
10. Klimud.org. COVID-19 tanı ve taramasında mikrobiyolojik testlerin kullanımı. Erişim tarihi: 7 Kasım 2020. Available from: [https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/COVID19\\_tani\\_ve\\_tarama\\_testleri\\_09112020.pdf](https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/COVID19_tani_ve_tarama_testleri_09112020.pdf)
11. World Health Organization (2020). Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, 11 September 2020.

## 4. COVID-19 tanısında radyolojik değerlendirme

Doç. Dr. Gonca Erbaş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Ankara

gonerbas@gmail.com



### Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının normal olması COVID-19'u dışlar mı?

Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinin normal olması, COVID-19'u dışlamaz. Öncelikle COVID-19, en sık akciğerleri tutsa da bir multisistem hastalığıdır. Akciğer tutulum oranı çalışma popülasyonuna göre belirgin farklılık göstermektedir. Yapılan bir çalışmada BT'de akciğer bulgularının görülme oranı akciğer hastalığı semptomları gösteren olgularda %80, asemptomatik olgularda ise %54 olarak bildirilmiştir (1). Başka çalışmalarda ulaşılan sonuçlar, akciğer hastalığı semptomları olup olmadığından bağımsız olarak RT-PCR ile doğrulanmış tüm COVID-19 olgularının %4-14'ünde BT'de akciğer bulgusu saptanmadığını ortaya koymaktadır (2, 3).

Toraks BT erken dönemde negatif olabilir. Semptomların başlangıcından itibaren 0-5. günler erken dönemdir ve %14 kadar bir olguda yalancı negatiflik söz konusudur. BT bulguları ortalama 10. günde (6-11 gün) pik yapar. BT incelemelerinin 5. günden sonra gerçekleştirilmesi, duyarlılığı artırmaktadır. BT'nin duyarlılık oranları erken dönem ve pik döneminde sırasıyla %84 ve %99'dur (4).

### COVID-19'da radyolojik bulgular ve özellikle buzlu cam görünümünün nonspesifik olduğu ve diğer viral enfeksiyonlardan ayrımın mümkün olmadığı belirtiliyor. Durum böyleyken görüntüleme yöntemlerinin tanısal değeri nedir?

COVID-19 pnömonisinde bulgular, diğer viral etkenlere bağlı atipik pnömoni ve ödem, kanama, organize pnömoni gibi enfeksiyon dışı nedenlerle örtüşebilmektedir. Bu nedenle yalnızca radyolojik bulgulara dayanan değerlendirme önerilmemektedir.

COVID-19 pnömonisinde akciğer grafisinde erken dönemde %30-35 hastada yalancı negatiflik söz konusudur. İlk 5 gün için duyarlılık %37 iken, 6. günden sonra bu değer %60'a yaklaşır. Bulgular semptomların çıkışından sonraki 6-11. günde pik yapar. Radyolojik bulgular buzlu cam opasitelerinden konsolidasyona dek değişir. Tipik tutulum paterni, iki taraflı, periferik ve alt zon ağırlıklıdır. Ayrıca multifokal peribronkovasküler opasiteler, nodül ve kitle benzeri lezyonlar da görülebilir. Akciğer grafisinin duyarlılığı %30-60 olsa da klinik bulguların tipik olduğu hastalar ve toplumda görülme sıklığının yüksek olduğu durumlarda özgüllük değerleri %90'a yaklaşır (5).

BT'nin COVID-19 pnömonisindeki tanısal doğruluk oranları için hastaların tipik semptomlara sahip olup olmaması ve hastalığın toplumda görülme sıklığı belirleyicidir. Tipik klinik bulgulara sahip hastalarda ve prevalansın yüksek olduğu pandemi dönemi söz konusu olduğunda duyarlılık %90-94, özgüllük %79-84, pozitif öngörü değeri  $\geq$  %90, negatif öngörü değeri %50-73'tür (6).

Diğer viral pnömonilerden ayrım kesin olarak yapılamamakla birlikte COVID-19 pnömonisinde en yaygın bulgu olarak karşımıza çıkan periferik subplevral buzlu cam dansitelerinin varlığı kısmi bir ayrım sağlayabilir. Bulgular tek veya iki taraflı olabilir, sıklıkla periferik yerleşim gösterir. Buzlu cam opasiteleri COVID-19 pnömonisinde diğer viral pnömonilere göre daha sık görülür. Buzlu cam opasitesi ve konsolidasyonun beraber bulunduğu karma desen ise diğer viral pnömonilerde daha sık görülmektedir (7).

### Taburculuk sonrası takipte radyolojik incelemelerin yeri nedir?

Hastanede yatışı sırasında yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar ve ağır seyirli pnömoni geçirenler, taburculuktan 4-6 hafta sonrasındaki kontrol muayenesinde gerek duyulursa ve taburculuğun 12. haftasındaki kontrol muayenesinde mutlak olarak akciğer grafisi ile değerlendirilmelidir. 12. hafta kontrolünde hastanın kliniği iyi ve radyolojik tam iyileşme sağlandıysa (küçük atelektazi gibi minör bulgular dışında) hasta takipten çıkartılabilir. Kliniği iyi olan ancak radyolojik bulguları sebat eden olgularda 18-20. hafta kontrolü önerilmelidir.

Hastanede yatışı sırasında yoğun bakım ihtiyacı olmayan ve hafif-orta seyirli pnömoni geçirenler, taburculuktan 12 hafta sonra rutin akciğer grafisi ile değerlendirilmelidir. Kontrol akciğer grafisinde tam iyileşme (küçük atelektazi gibi minör bulgular dışında) izlenen hastalar takipten çıkartılabilir.

Radyolojik bulgularının sebat etmesi durumunda yüksek çözünürlüklü BT ve embolinin dışlanması açısından gereklilik halinde pulmoner BT anjiyografi incelemesi yapılmalıdır.

PCR testi pozitif olan ancak radyolojik bulgusu olmayan veya taburculuk esnasında radyolojik tam iyileşme gösteren hastalarda persistan veya yeni gelişen semptom yok ise rutin akciğer grafisi kontrolüne ihtiyaç yoktur (8, 9)

### Bilgisayarlı tomografi ile takip ne zaman yapılmalı?

Her hastada BT ile rutin takip önerilmez. Bunun en önemli nedeni BT'nin yol açtığı yüksek radyasyon maruziyetidir.

COVID- 19 pnömonisinde görülen bulgular ortalama 10. günde (6-11. gün) pik yapar. Hastanın yaşı ve akciğer tutulumunun şiddetine bağlı olarak zaman içinde tamamen gerileyebilir. Genç yaş ve hafif şiddette tutulum ile bulgulara tam ve hızlı gerileme arasında anlamlı ilişki vardır. COVID- 19 nedeniyle tedavi edilen ve tedavisi tamamlanan hastalarda taburculuk sırasında yapılan BT incelemelerinin yalnızca %4-8'inde bulgular tamamiyle gerilerken, taburculuk sonrası 1. 2. ve 3. haftalarda yapılan kontrol BT'de tam gerileme oranları sırasıyla %41,6, %50.3 ve %53'tür (4, 10).

BT bulgularının 14. günden itibaren gerilemeye başladığı, konsolidasyonun yerini buzlu cam opasitesine bıraktığı ve gerilemenin 26 günün ötesine uzayabildiği saptanmıştır (11).

COVID-19 pnömonisinin akciğerde yaratabileceği uzun dönem etkileri göstermek için uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak geçmişte SARS ve MERS koronavirüs pnömonisi geçiren hastaların %20-60'ında kalıcı fizyolojik hasar ve görüntüleme fibrozis bulguları olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle COVID-19 pnömonisinin de bazı hastalarda akciğer parankiminde kalıcı hasar bırakması beklenebilir (12). Klinik olarak rezidü hastalık şüphesi olan hastalarda takip görüntüleme ve pulmoner fonksiyon testleri uygulanmalıdır.

Hafif semptomları olan ve semptomların başlamasından 4 ay, taburculuktan ortalama 3 ay sonra kontrol BT yapılan olgu serisinde hastaların önemli kısmında, tam klinik iyileşmeye karşılık BT'de bazı bulgular saptanabildiği belirtilmektedir (13).

Literatürde çok az sayıda uzun dönem takip çalışması yer almaktadır. 86 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar ilk takiplerinde BT bulgularında progresyon olup olmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. İlk takipte progresyon gösterenler tip I, göstermeyenler tip II olarak gruplandırılmıştır. Bulguların pik yaptığı gün 12. gün ve bulguların minimum düzeyde izlendiği (BT skorunun minimum olduğu) gün tip I ve tip II hastalar için sırasıyla 36 ve 23. günler olarak saptanmıştır. Her hastada BT kontrolü önerilmemekle birlikte BT görüntülemeye gereksinim duyulduğunda yazarlar bu günlerin seçilmesinin faydalı olacağını belirtmektedir (14).

### **Tedavisi tamamlanmış COVID-19 hastalarında BT'de lezyon görülmesi aktif hastalığı gösterir mi?**

Tedavisi tamamlanmış hastalarda BT'de bazı bulguların sebat etmesi her durumda aktif hastalık olduğunu göstermez. Radyolojik iyileşmenin, klinik iyileşmeye göre geriden geldiği unutulmamalıdır. Radyolojik olarak saptanan bulgular yalnızca aktif viral enfeksiyona bağlı olmayıp, konağın inflamatuvar yanıtı, tromboemboli, diffüz alveoler hasar, organize pnömoni gibi nonenfeksiyöz inflamatuvar süreçlere, atelektazi ve fibrozise karşılık gelebilir. Postmortem histopatolojik çalışmalar, radyolojik olarak konsolidasyon, retikülasyon, buzlu cam opasiteleri görülen

olgularda histopatolojik olarak makrofaj-lenfosit infiltrasyonu ve ödemin yanısıra, sıklıkla ek-südatif/proliferatif diffüz alveol hasarı, alveoler kanama, kapiller konjesyon, trombotik mikroanjiyopati, yaygın mikrotromboz görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu hastaların yalnızca yarısında viremi ve solid organlarda viral RNA yükü saptanmaktadır (15, 16).

COVID-19 pnömonisi ile ilgili uzun dönem çalışmalar yetersiz olmakla birlikte; COVID-19 pnömonisinde de SARS ve MERS enfeksiyonlarında görüldüğü gibi bazı hastalarda akciğer parankiminde kalıcı hasar görülmesi beklenmektedir. Takipte BT bulguları arasında organize pnömoni, fibrotik bantlar, retikülasyon ve bal peteği görünümü tanımlanmıştır (12). Bu bulgular aktif hastalığı göstermez. Yapılan bir çalışmada yakın dönem takibi yapılan 59 COVID-19 pnömonisi geçirmiş hastanın %39'unda BT'de fibrozis bulguları saptanmıştır. Fibrozis gelişen hastalarda ortalama yaş, yoğun bakım yatış süresi, pik CRP değeri ve BT tutulum skoru diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur (17).

### **Yoğun bakım yatışına ve taburculuğa karar vermede radyolojinin yeri nedir?**

Hastanın klinik seyri (hafif, orta, şiddetli) ile BT bulguları ilişkilidir. Şiddetli klinik seyir gösteren hastalarda BT'de lezyonların yaygınlığı, kaldırım taşı bulgusu, konsolidasyon ve hava bronkogramı görülme oranı ile lezyonların dansitesi hafif olgulara göre daha fazladır. Yapılan çalışmalarda BT tutulum skoru ile erken dönem mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur (18).

Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19'u olan, henüz hastaneye yatırılmamış ve hafif semptomları olan hastalarda hastaneye yatış veya eve gönderme kararı vermek için klinik ve laboratuvar değerlendirmesine ek olarak akciğer görüntülemesinin kullanılması önerilir.

Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19'u olan, hastaneye yatırılmamış ve orta-şiddetli semptomları olan hastalarda servise mi yoğun bakıma mı yatış yapılacağı kararını verebilmek için klinik ve laboratuvar değerlendirmesine ek olarak akciğer görüntülemesinin kullanılması önerilir.

Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19' u olan, hastanede yatan ve orta-şiddetli semptomları olan hastalarda tedavi sürecinin yönetimi açısından klinik ve laboratuvar değerlendirmesine ek olarak akciğer görüntülemesinin kullanılması önerilir.

Hastanede yatan ve semptomları düzelen COVID-19 hastalarında taburculuk kararını vermek için klinik ve laboratuvar değerlendirmesine ek olarak akciğer görüntülemesinin kullanılması önerilir (19).

## Kaynaklar

1. Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, et al. The 2019–2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J Glob Infect Dis.* 2020 May 22;12(2):47-93.
2. Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E41-E45.
3. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020 Apr;295(1):202-207.
4. Wang Y, Dong C, Li C, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology.* 2020; 296:E55–E64.
5. Ippolito D, Pecorelli A, Maino C, et al. Diagnostic Impact of Bedside Chest X-ray Features of 2019 Novel Coronavirus in the Routine Admission at the Emergency Department: Case Series From Lombardy Region. *Eur J Radiol.* 2020;129:109092.
6. Besutti G, Giorgi Rossi P, Iotti V, et al. Accuracy of CT in a cohort of symptomatic patients with suspected COVID-19 pneumonia during the outbreak peak in Italy. *Eur Radiol.* 2020;30(12):6818–6827.
7. Jin YH, Zhan QY, Peng ZY, et al. Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version). *Military Medical Research.* 2020;7:41.
8. Cleverley J, Piper J, Jones MM. The role of chest radiography in confirming COVID-19 pneumonia. *BMJ.* 2020;370:m2426.
9. British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia
10. Liu D, Zhang W, Pan F, et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res.* 2020; 21, 125 (2020).
11. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes on Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology.* 2020 Jun;295(3):715-721.
12. Shaw B, Daskareh M, Gholamrezaezhad A. The lingering manifestations of COVID-19 during and after convalescence: update on long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol Med.* 2020 Oct 1;1-7.
13. Urciuoli L, Guerriero E. Chest CT Findings after 4 Months from the Onset of COVID-19 Pneumonia: A Case Series. *Diagnostics* 2020, 10, 899.
14. Chen C, Wang X, Dong J, et al. Temporal lung changes in high-resolution chest computed tomography for coronavirus disease 2019. *J Int Med Res.* 2020 Sep;48(9):300060520950990.
15. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct;20(10):1135-1140.
16. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020 May 4;77(2):198–209.
17. Wei J, Yang H, Lei P, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J Xray Sci Technol.* 2020;28(3):383-389.
18. Tabatabaei SMH, Rahimi H, Moghaddas F. Predictive value of CT in the short-term mortality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia in nonelderly patients: A case-control study. *Eur J Radiol.* 2020 Nov;132:109298.
19. World Health Organization. Use of chest imaging in COVID-19. A rapid advice guide. <https://www.who.int/publications/i/item/use-of-chest-imaging-in-COVID-19>

## 5. 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 yatış kriterlerine ilişkin olarak 31 Ekim 2020 itibariyle öncelikli olarak T.C. Sağlık Bakanlığı rehberlerindeki öneriler kısaca özetlenecek ve ardından dünyadaki uygulamalardan bahsedilecektir.**

COVID-19 hastalığı genellikle asemptomatik, hafif, orta ve ağır seyirli olmak üzere dört kategoriye ayrılmaktadır. Asemptomatik olgular taramalar sırasında veya temaslı takibinde saptanmaktadır. Ülkemizde test pozitifliği saptanan -asemptomatik olanlar da dahil olmak üzere- tüm olgulara tedavi başlanmaktadır.

Tedavide verilen ilaçlara ilişkin ayrıntılı değerlendirmeler diğer bölümlerde ele alındığından burada yer verilmeyecektir.

<b>Tablo 5.1.1. T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberinde olgu tanımları</b>
- <b>Komplike olmayan hastalar</b>
- <b>Pnömonisi olan hastalar</b> (Hafif-orta seyirli pnömoni ve ağır pnömoni olmak üzere iki grup)
- <b>Yoğun bakım ihtiyacı</b> açısından değerlendirilmesi <b>gereken hastalar</b> olarak üç gruba ayrılmaktadır (1).

<b>Tablo 5.1.2.T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberinde olgu tanımları</b>
<b>Komplike olmayan hastalar;</b> 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.
<b>Hafif-orta seyirli pnömoni,</b> 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).**

Rehberin yanısıra Erişkin Tedavi Algoritmasında ve Evde Takip Algoritmasında da hasta izlem ve yatış kriterleri yer almaktadır (2, 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 ( $\geq 65$  yaş) olanlar, bağışıklığı baskılanmışlar (HIV ile enfekte, transplantasyon yapılmış olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar), kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM gibi komorbiditesi olanlar, obezler, sigara içicisi ve gebe olanlarda hastalığın daha ağır seyredebilme riski yüksek olduğundan, bu hastaların evde takiplerinin daha yakından yapılması gerektiği belirtilmiştir (3).

<b>Tablo 5.1.3. T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberinde olgu tanımları</b>
<b>Ağır pnömoni;</b> ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup
- Takipnesi ( $\geq 30$ /dakika) mevcut, oda havasında SpO2 düzeyi $\leq$ %90 altında olan ve
- Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar olarak değerlendirilmektedir. Bu hastaların hastanede yatırılarak izlenmesinin gerektiği belirtilmektedir (1).

Yatan hasta algoritmasına göre ağır pnömonisi olan hastaların “Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi” rehberlerine göre yönetilmesi önerilmektedir (4, 5)



<b>Tablo 5.1.4. T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberinde olgu tanımları</b>
<b>Hastaların yoğun bakım gereksiniminin de aşağıdaki durumların varlığında, yoğun bakım konsültasyonu istenerek değerlendirilmesi önerilmektedir:</b>
Dispne ve solunum distressesi olan
- Solunum sayısı $\geq 30$ /dk
- $PaO_2/FiO_2 < 300$ olan
- Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < \% 90$ veya $PaO_2 < 70$ 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
- İmmünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat $> 2$ mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı (1).

#### **SARS-CoV-2 PCR test sonucu pozitif saptanan herkesin anti-viral tedavi alması gerekir mi?**

ABD, Kanada, İngiltere gibi ülkelerde SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanan her olguya anti-viral tedavi **VERİLMEMEKTEDİR**. Anti-viral tedavi, solunum sıkıntısı nedeniyle hastaneye yatırılan hastalara belirli endikasyonlarda verilmektedir (6-8). Örneğin asemptomatik olgulara, hafif-orta olgulara anti-viral tedavi verilmemektedir.

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

Dünya Sağlık Örgütü'nün evde hasta bakımı dökümanında hastaneye yatma konusunda sıkıntı olduğu durumlarda (yatak olmaması vb. gibi) hastaların, izolasyona ilişkin olarak gerekli önlemler alındıktan sonra, evde izlenebilecekleri belirtilmektedir (9).

ABD, Kanada, İngiltere gibi ülkelerde ateş, halsizlik, öksürük gibi yakınmaları olan ancak nefes darlığı olmayan COVID-19 hastalarının **YATIRILARAK DEĞİL EVDE** izlenmeleri önerilmektedir (6-8).

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 (11). 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.

#### **COVID-19 hastalığı için hastaneye yatış kriterleri nelerdir?**

COVID-19 hastalığına ilişkin olarak yatış kriterleri konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Birçok ülkede hastaneye yatış kriterleri; hipoksi (oksijen saturasyonunun %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, 8)

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, 8)

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

#### **Hastalık ağırlık derecelerini Dünya Sağlık Örgütü ve ABD rehberlerine göre aşağıdaki şekilde kısaca özetlemek mümkündür (6, 11):**

**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 %94 veya üzerinde olması durumunu tanımlar.

**Ağır hastalık:** Solunum sayısının 30/dakikanın üzerinde olması, oksijen saturasyonu %94'ten düşük olması, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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.

## Kaynaklar

1. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>
2. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: [https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37690/0/covid19-plkacilhas-tayonetimipdf.pdf?\\_tag1=E514708F4392A533E2E8FCF139838B92CC444CD4](https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37690/0/covid19-plkacilhas-tayonetimipdf.pdf?_tag1=E514708F4392A533E2E8FCF139838B92CC444CD4).
3. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Evde Takip Algoritması. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: [https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38300/0/covid-19evdetakipalgoritmasipdf.pdf?\\_tag1=894096AF7364C74025229ACD18ECD7AD1E609F7D](https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38300/0/covid-19evdetakipalgoritmasipdf.pdf?_tag1=894096AF7364C74025229ACD18ECD7AD1E609F7D)
4. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Yatan Hasta Algoritması. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: [https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38302/0/covid-19yatanhastaalgoritmasipdf.pdf?\\_tag1=31D270B4BD2E01CDC16CC136D8E3983A0107C236](https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38302/0/covid-19yatanhastaalgoritmasipdf.pdf?_tag1=31D270B4BD2E01CDC16CC136D8E3983A0107C236)
5. Sağlık Bakanlığı, COVID-19. Ağır Pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39180/0/covid-19rehberiairpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf>
6. ABD, COVID-19 Treatment Guidelines. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatment-guidelines.pdf>
7. İngiltere, NHS. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/self-isolation-and-treatment/when-to-self-isolate-and-what-to-do/>

8. Kanada. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html#a5>.

9. World Health Organization. Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: [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)

10. World Health Organization. COVID-19 Case definition. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance\\_Case\\_Definition-2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1)

11. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Erişim tarihi: 31 Ekim 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>

## 6. COVID-19'da prognostik belirteçler

Doç. Dr. Cenk Babayigit

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları AD, Hatay, cbabayigit@gmail.com

Prof. Dr. Aysin 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 6.1**). Hematolojik, biyokimyasal (hepatik, renal), inflamatuvar, koagülasyon, doku hasarı, kardiyak belirteçler gibi pek çok belirteç grubunda yer alan parametrenin ağır hastalık tablosu ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (1-5).

**Tablo 6.1. Covid-19'da kötü prognoz ile ilişkili belirteçler**

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

### Prognozla ilişkili hematolojik belirteçler hangileridir?

COVID-19 hastalarında lökosit sayısı normal veya azalmış olabilir. Ancak ciddi hastalıkta, özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda lökositoz görülme sıklığı fazladır. Lökositoz 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 lökositoz ve nötrofili prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmez.

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 yapımın azalması ile ilişkili olabilir. Trombosit sayısında düşme ve trombosit/lenfosit oranında artışın COVID-19 infeksiyonunda kötü prognostik anlamı olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, tersi sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır (1, 6, 7, 8).

Lenfopeni ve artmış nötrofil/lenfosit oranı ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Lenfosit sayısının eşik değeri 800/microL değeri 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 hypoalbuminemi, hiperbilirubinemi ağır olgularda siktir. COVID-19'da ağır hastalık ve mortalite ile ilişkisi en belirgin doku hasarı belirteci laktat dehidrohidrogenaz (LDH)tır (1, 8, 9). LDH düzeyinin 245 unit/L, CK düzeyinin normal sınırların 2 katından fazla artışı kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir.

### Prognozla ilişkili inflamatuvar belirteçler hangileridir?

COVID-19'da hastalık şiddetinde ve kötü prognozda rol oynayan en önemli süreç viral enfeksiyonun neden olduğu abartılı, kontrolsüz ve şiddetli inflamatuvar konak yanıtıdır. Bu inflamatuvar yanıtta 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 prokalsi-

tonin (PCT) düzeylerinin yüksekliğidir (1,10,11). CRP düzeyinin 100 mg/L, ferritin düzeyinin 500 mcg/L düzeyinin üstüne çıkması kötü prognozla ilişkilidir.

### Prognozla ilişkili pıhtılaşma ve kardiyak belirteçler hangileridir?

COVID-19 da pıhtılaşma sistemi belirgin oranda etkilenir, D-dimer ve protrombin zamanı artarken, trombosit değeri 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 (1,7,8,9,12).

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 COVID-19'a en sık eşlik eden 3. ko-morbidite olduğu ve ağır COVID-19 hastalarında CVD gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (5). COVID-19'da hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili en önemli kardiyak belirteçler; kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT), kreatin kinaz-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.

Bir diğer sorun belirteçlerin eşik değerleridir. Çalışmalarda farklı değerler kullanılmış olduğu için bu konuyla ilgili bir görüş birliği yoktur. Tablo 6.2'de şiddetli seyreden COVID-19 olgularında en sık görülen laboratuvar değişiklikler ve eşik değerleri yer almaktadır (8, 9, 12).

**Tablo 6.2. 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

### **Klinikte tüm bu belirteçler içinde hangilerine bakmalı ve takip etmeliyiz?**

**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. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2020;57(6):389-399.
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, 94:91-95.
6. 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 Sep;57(6):415-431.
7. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2020 Sep;7(9):e671-e678.

8. 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 Mar 17;323(11):1061-1069.

9. 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 Jul 1;180(7):934-943.

10. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med. 2020 Oct;26(10):1636-1643.

11. 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 Jul 23;1-36.

12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395: 1054-62

## 7. COVID-19'da taburculuk kriterleri

Prof. Dr. Özlem Azap

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara

ozlem.azap@gmail.com



COVID-19 hastalığında “karantinayı sonlandırma”, “izolasyonu sonlandırma”, “taburculuk” ve “işe dönme” kriterleri açısından karışıklıklar yaşanmaktadır. Karantinayı ve izolasyonu sonlandırma süreleri konusunda net öneriler mevcuttur. Ancak taburculuk ve işe dönme kararları her bir hasta özelinde değerlendirilmelidir.

### Hasta ne zaman taburcu edilebilir?

Hastanede yatan hastalarda izolasyonun sonlanma süresi ile taburculuk zamanı birbirinden farklı olabilir. Örneğin genel durumu iyi olan bir hasta, izolasyon süresi tamamlanmadan -evde izolasyona devam etmek üzere- taburcu edilebilir veya izolasyon süresinin tamamını hastanede geçirip -başka bir nedenle halen taburcu olmadığına- hastanede iken izolasyonu sonlandırılabilir. Hastanın taburcu edilmesine ilişkin karar, hastanın oksijen ihtiyacı olup olmamasına, solunum sıkıntısı olup olmamasına, klinik ve laboratuvar bulgularına göre verilecektir.

### Hasta ne zaman işe dönebilir?

COVID-19 hastalığı sonrası işe dönme kararı hasta özelinde verilmelidir. COVID-19 hastalığında öksürük, halsizlik, tat ve koku alamama gibi yakınmaların haftalar boyunca devam edeceği bilinmektedir. İzolasyon süresi tamamlandığı için izolasyonu kaldırılan bir kişi, halsizliği, kas ağrıları devam ettiği için işine dönemeyebilir; karar, hasta özelinde verilmelidir.

### Karantina ne zaman sonlandırılır?

Karantina süresi, 14 gündür. Bilindiği gibi karantina hastalık yönünden riskli bir temas söz konusu ise uygulanır. Örneğin hasta kişi ile yakın teması olan kişiler karantinaya alınır. Karantınadaki kişide bu süre içinde semptom gelişirse hemen test yapılmalıdır. Semptom gelişmediği durumda hastalığın en uzun kuluçka süresi olan 14 günün sonunda karantina süreci bitmiş olur, test yapılmasına gerek olmadan kişi normal yaşantısına dönebilir (1).

## İzolasyon ne zaman sonlandırılır?

Sağlık Bakanlığı dökümanlarında izolasyon süresine ilişkin iki farklı öneri mevcuttur. “Temaslı takibi, salgın yönetimi, evde hasta izlemi ve filyasyon rehberi”ndeki öneriler semptom başlangıcını veya test pozitiflik tarihini baz alırken “COVID-19 Hastalarında izolasyonun sonlandırılması” başlıklı dökümanda izolasyon süresi yatan hastalar için *taburculuk sonrası* 14 gün, evde izlenen hastalar için *semptomların düzelmesinden sonra* 14 gün olarak belirtilmektedir (1, 2).

Dünya Sağlık Örgütü, Kanada, ABD, ECDC (Avrupa Hastalıkları Kontrol Merkezi) önerileri de semptom başlangıcını veya test pozitiflik tarihini baz alan önerilerdir (3-5). Dünyada izolasyonun kaldırılmasına ilişkin yaklaşım “teste dayalı” stratejiden “semptoma dayalı” stratejiye değiştirilmiştir. Bunun nedeni 10. günden sonra replikatif formda yani bulaştırıcı virüs **saptanmama** oranının %88, 15. günden sonra ise %95 olmasıdır (6). Yani PCR test pozitifliği saptansa bile bulaştırıcılığı göstermemesidir. Bulaştırıcılık süresinin COVID-19’u hafif geçiren olgularda 10 gün, ağır geçiren olgularda ise 20 gün civarında olduğu belirtilmektedir (6). COVID-19 olgularında 3. haftadan sonra bulaştırıcılık olmamasına rağmen PCR test pozitifliğinin 12 haftaya kadar devam edebildiği; test yapıldığında da saptanan pozitifliğin bulaştırıcılığı göstermediği bilgisinden hareketle teste dayalı olarak izolasyonu kaldırma kriteri yerine hastalığın şiddetine dayalı izolasyon süreleri belirlenmiştir (6).

“Olası olgular” yani klinik ve radyolojik olarak COVID-19 ile uyumlu olan ancak SARS-CoV-2 PCR testi negatif olan olgularda da izolasyon süresi hastalığın şiddetine göre belirlenmelidir (1, 7).

İzolasyonun sonlandırılması için süre, kesin olgularda PCR testi alındığı günden itibaren, olası olgularda semptom başlangıcından itibaren değerlendirilir.

Sağlık Bakanlığı önerilerinde izolasyon süreleri için “hastanede bir günden kısa veya bir günden uzun yatma” kriterleri önerilmiştir. Ancak bu öneriler günlük pratikte kafa karışıklıklarına yol açmaktadır çünkü “bir günden kısa yatış” sık karşılaşılan bir durum olmadığı gibi tıbbi bir gerekçe ile ilişkilendirilmesi de güçtür. Genellikle bir günden kısa hastanede yatış için “hafif hastalık”, bir günden uzun hastanede yatış için “orta derecede hastalık” kriterleri kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan hastalık ağırlık grupları aşağıdaki şekildedir (8, 9).

**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 %94 veya üzerinde olması durumunu tanımlar.

**Ağır hastalık:** Solunum sayısının 30/dakikanın üzerinde olması, oksijen saturasyonu %94’ten düşük olması, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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.

## Asemptomatik olgularda izolasyon ne zaman kaldırılabilir?

Asemptomatik olgular test pozitifliğinden itibaren 10 gün izole edilir, ardından izolasyon kaldırılabilir.

## Hafif olgularda izolasyon ne zaman kaldırılabilir?

Hafif olgular test pozitifliğinden itibaren 10 gün izole edilir.

Olası olgu kategorisindeki hafif olgular ilk semptom tarihinden itibaren 10 gün boyunca izole edilir.

## Orta derecede hastalık bulguları olan olgularda izolasyon ne zaman kaldırılabilir?

Orta derecede hastalık bulguları olan olgular test pozitifliğinden itibaren 14 gün izole edilir. Olası olgu kategorisindeki orta derecede hastalık bulgusu olan olgular ilk semptom tarihinden itibaren 14 gün boyunca izole edilir.

## Ağır veya kritik olgularda izolasyon ne zaman kaldırılabilir?

Ağır veya kritik olgular test pozitifliğinden itibaren 20 gün izole edilir.

Olası olgu kategorisindeki ağır veya kritik olgular ilk semptom tarihinden itibaren 20 gün boyunca izole edilir.

Öksürük, tat-koku alma duyusunda kayıp yakınmaları devam ederse izolasyon süresi uzatılır mı?

İzolasyon sırasında enfeksiyon iyileşmesine rağmen bazı kişilerde öksürük veya tat veya koku alma duyusunda bir kayıp veya değişiklik birkaç hafta devam edebilir. Uzun süren öksürük veya tat/koku kaybı izolasyonun uzamasına neden olmaz (1).

## Kaynaklar

1. Sağlık Bakanlığı. Temaslı takibi, salgın yönetimi, evde hasta izlemi ve fiyasyon rehberi. Erişim tarihi 4 Kasım 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklen-ti/38673/0/covid-19rehberitemaslitakibievdehastazlemivefiyasyonpdf.pdf>
2. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Hastalarında izolasyonun sonlandırılması dökümanı. Erişim tarihi 4 Kasım 2020. Available from: [https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37693/0/covid19-izolasyonunsonlandırılması-10042020pdf.pdf?\\_tag1=8310422D810F28B469A15C7BB21E7156FA7DA523](https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37693/0/covid19-izolasyonunsonlandırılması-10042020pdf.pdf?_tag1=8310422D810F28B469A15C7BB21E7156FA7DA523)
3. Dünya Sağlık Örgütü. Erişim tarihi 4 Kasım 2020. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-32-discharge-criteria.pdf?sfvrsn=3a2ceae7\\_6](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-32-discharge-criteria.pdf?sfvrsn=3a2ceae7_6)
4. ECDC (European Center for Disease Control and Prevention). Erişim tarihi 4 Kasım 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-for-discharge-and-ending-of-isolation-of-people-with-COVID-19.pdf>
5. Kanada. Erişim tarihi 4 Kasım 2020. Available from: [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/2019\\_testing\\_clearing\\_cases\\_guidance.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/coronavirus/docs/2019_testing_clearing_cases_guidance.pdf)
6. ABD. Erişim tarihi 4 Kasım 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>
7. Dünya Sağlık Örgütü, Olgü tanımları. Erişim tarihi 4 Kasım 2020. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance\\_Case\\_Definition-2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1)
8. Dünya Sağlık Örgütü. Erişim tarihi 4 Kasım 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
9. ABD. Erişim tarihi 4 Kasım 2020. Available from: <https://files.covid19treatment-guidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>

## 8. COVID-19'da taburculuk sonrası takip önerileri

**Prof. Dr. Nurdan Köktürk**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*

*kokturk.nurdan@gmail.com*

**Prof. Dr. Metin Özkan**

*Ankara Memorial Hastanesi*

*drmetn@gmail.com*



COVID-19 pandemisi bugüne kadar görülmemiş bir viral pnömoni dalgasına neden olmuştur. En çok etkilenen kişiler yaşlı erkek hastalar ve eşlik eden; hipertansiyon, obezite ve diyabet hastalığı olan kişiler olmuştur (1). Hastalar asemptomatik taşıyıcılıktan atipik pnömoni, hiperinflamatuar yanıt, solunum yetmezliği ve ARDS'ye kadar farklı tablolarda karşımıza çıkmaktadır. COVID-19'da aynı zamanda hiperkoagulabilite ve tromboemboli riski de anlamlı olarak artmıştır.

Hastaneye yatırılan hastaların büyük çoğunluğu (%80'i) viral pnömoni ile normal serviste takip edilirken yaklaşık %5'i entübe olmak üzere %20'si yoğun bakımda takip edilmektedir. Covid-19'un uzun dönem komplikasyonları bugünlerde ortaya çıkmaya başlarken geçmiş dönemde yaşanan SARS ve MERS tecrübelerine bakıldığında bu komplikasyonların ağırlıklı olarak solunum sistemi komplikasyonları şeklinde olacağı görülmektedir. Radyolojik ve klinik bulgular beklenen komplikasyonların interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner vasküler hastalıklar formunda olacağını göstermektedir. 90 vakalık bir BT çalışmasında ortalama 24 gün sonunda %94 vakada ağırlıklı olarak buzlu cam değişiklikleri şeklinde sekel değişiklikler gösterilmiştir (2). Başka bir çalışmada %83'ü hafif-orta derecede ve %17'si ağır hastalığı olan 110 vakanın yaklaşık yarısının taburcu edildiğinde karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (TLco) değeri düşük saptanmıştır (3). Bu çalışmada hafif ve orta ağırlıktaki hastalarda ortalama 20. günde ağır vakalarda ise 34. günde test yapılmıştır.

SARS geçiren vakaların incelendiği bir çalışmada 12. hafta sonunda %36'sının akciğer grafisinde sekel değişiklikler ve 6 ay sonunda %30'unda devam eden retiküler değişiklikler saptanmıştır (4). Bu değişiklikler zorlu vital kapasite (FVC), TLco ve total akciğer kapasitesi (TLC) ile korele bulunmuştur. Benzer bir çalışmada MERS vakaları ortalama 6 hafta (32-230 gün) takip edilmiş ve %36'sında akciğer fibrozisi ile uyumlu akciğer grafisi bulguları saptanmıştır (5).

COVID-19 hastalarında takip amaçlı radyolojik tetkikler için optimal zaman bilinmemektedir. Güncel İngiliz Toraks Derneği (BTS) rehberleri bakteriyel veya viral pnömonilerden 6 hafta sonra kontrol akciğer grafisini önermektedir (6). Amerikan Toraks Derneği (ATS) rehberinde ise rutin takip önerilmemekte ve radyolojik rezolüsyon için optimal zamanın 12 hafta olduğunu ifade edilmektedir (7).

MERS ve SARS'dan farklı olarak akut COVID-19 enfeksiyonunda yüksek oranda venöz tromboemboli ve in situ tromboz riski bulunmaktadır (8-10). Bu nedenle radyolojik rezolüsyonun takibi yanında post-COVID-19 döneminde kronik tromboembolik hastalık ve pulmoner hipertansiyon (PH) yönünden de takip gerekmektedir.

Hastaneden taburcu edilen bütün hastalara; eğer ilerleyici veya yeni solunum semptomları gelişirse zaman kaybetmeden hastaneye başvurması önerilmelidir. Ancak klinik olarak iyileşmiş performansı iyi olan hastalarda kontrol grafi veya takip gerekmez.

**Tablo 8.1.1. Ara yoğun bakım ya da yoğun bakımda yatan hastalarda takip (1)**

8.1.1. Birinci hasta grubu, "klinik ve radyolojik olarak ağır COVID-19 pnömonisi tanısı konup ara yoğun bakım veya yoğun bakımda takip edilmiş hastalardır". Bu gruptaki hastalarda 4-6 hafta sonra yüz yüze veya telefonla:
a. Nefes darlığını sorgulayın ve tedavi planlayın.
b. Yeni pulmoner emboli bulgularını araştırın.
c. Semptomlara yönelik tedavi planlayın.
d. İhtiyaç varsa oksijen desteği sağlayın.
e. Psikososyal destek sağlayın.
f. Anksiyete, yorgunluk, post-covid öksürük ve yeni tanı konan tromboembolik olaylara yönelik tedavi planlayın.
8.1.1. Bu hasta grubu 12. haftanın sonunda tam bir klinik değerlendirmeden geçirilmeli ve akciğer grafisi çekilmelidir. Eğer akciğer grafisi küçük segmenter atelektaziler dışında normale ve klinik bulgular normale takipten çıkarılabilir.
Ancak akciğer grafisinde beklenen iyileşme olmamışsa:
g. TLco dahil tam pulmoner fonksiyon testleri,
h. 6 dakika yürüme testi ve oksijen saturasyonu takibi,
i. Ekokardiyografi,
j. Çıkarabiliyorsa balgam analizi,
k. Pulmoner rehabilitasyon,
l. Pulmoner emboli araştırılması veya akut hastalıkta gelişmişse emboli komplikasyonunun araştırılması gereklidir.

**Tablo 8.1.2. Ara yoğun bakım veya yoğun bakımda takip edilmemiş hastalardaki takip**

Ara yoğun bakım veya yoğun bakımda takip edilmemiş hafif veya orta derecede klinik ve radyolojik COVID-19 pnömonili hastalar 12. haftanın sonunda çekilen akciğer grafisi normal veya normale yakınsa takipten çıkarılabilir. Bu kontrolde nefes darlığı, göğüs ağrısı veya öksürük semptomları devam edenler pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalığı veya sekonder enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Bu amaçla:
m. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi veya pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi,
n. Saturasyon ölçümüyle yürüme testi,
o. Ekokardiyografi yapılmalıdır.

### COVID-19'da pulmoner emboli takibi nasıl olmalıdır?

Akut hastalık döneminde pulmoner emboli saptanan hastalar kronik tromboembolik pulmoner HT yönünden takip edilmeli. Bu yönde bir bulgu yoksa 3 ay sonra antikoagulan tedavi kesilebilir. Akut hastalık sırasında hiperkoagulopati bulguları olan hastalarda profilaksi başlanmalı ve pulmoner emboli yönünden takip edilmeli. D-dimer non spesifik bir akut faz reaktanıdır. Akut inflamatuvar hastalıklar, pnömoni ve diğer sepsis nedenlerinde yüksek saptanır. Akut COVID-19 vakalarında yüksek saptanması siktir ve kötü prognoz bulgusudur. Yapılan 2 çalışmada sağ kalanlarla ölen hastaların D-Dimer seviyeleri (ort. 2120 vs 610 mikrogram) arasında anlamlı fark saptanmış (11, 12).

Her ne kadar ciddi D-dimer artışı venöz tromboemboli varlığını desteklese de bir eşik değer bulunmamaktadır. Klinik olarak venöz tromboemboli bulgusu olmayan hastalarda normal D-dimer seviyesi ile akut trombüs ekarte edilebilir (13). Taburculuk sonrasında rutin D-dimer ölçümü gereksizdir ancak akut ve yeni gelişen bir dispne durumunda akut pulmoner emboliyi gösterebilir.

### Takipte dikkat edilmesi gereken diğer sorunlar nelerdir?

Renal fonksiyon bozuklukları sık görülmekte (14) ve myokardit gibi kardiyak sorunlar da tanımlanmıştır (15, 16). Psikolojik bozukluklar da mutlaka göz önünde bulundurulmalı, anksiyete ve depresyon skalasına bakılmalıdır (17).

**Post-intensive care syndrome (18);** kognitif, psikiyatrik, nöromiyopati ve post-trakeostomi sorunları gibi fiziksel komplikasyonları içeren bir tablo olarak tanımlanmıştır. Hastanelerde bu sendroma yönelik hizmet verecek birimlerin hızla oluşturulması bir zorunluluk olarak karşımıza çıkmaktadır.



SARS salgınında yapılan bir postmortem kohortta %15 gibi yüksek bir prevalansla, yaygın invaziv aspergillus enfeksiyonu ve sitomegalovirüs enfeksiyonları saptanmıştır (19, 20).

Bu nedenle, post-COVID-19 sürecinde de bu enfeksiyonlar mutlaka akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır.

Kronik solunum yolu hastalığı olanlar için geliştirilmiş olan pulmoner rehabilitasyon; hastaların egzersiz kapasitesini, nefes darlığını, mental ve fiziksel sağlık durumunu optimize etmeyi amaçlamaktadır. SARS mağduru bir grupta pulmoner fonksiyon ve egzersiz kapasitesini araştıran bir çalışmada % 41 vakada egzersiz kapasitesinde anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir (21). Bunun nedeni kritik hastalık sürecinde kas zayıflaması ve kondisyonsuzluktur. Bu durumda pulmoner rehabilitasyon süreci çok önem kazanmaktadır.

### **Post-COVID-19 dönemde sekonder organize pnömoni ve interstisyel akciğer hastalığı gelişir mi? Nasıl yaklaşılmalıdır?**

Wuhan'da, 81 COVID-19 hastasının radyolojik takip sonuçlarını gösteren bir çalışmada, her ne kadar hastalığın doğal seyri tam bilinmemekle beraber radyolojik bulguların bazı hastalarda 2. Haftadan sonra broşiolektazi, interlobular septal kalınlaşmalar şeklinde devam edebildiği ve bunun fibroze gidişi işaret edebileceği belirtilmiştir. Her ne kadar bunları irreversibl bulgular olarak nitelemek için erken olsa da bu hastaların tespit edilmesi buna ilişkin risk faktörlerinin saptanması ve tedavi olasılıklarının tartışılması ve çalışılması gereklidir (22). Yeni yayınlanan bir olgu serisinde, ARDS gelişmiş olguların bir kısım akciğer bulgularının organize pnömoni paterni ile uyumlu olması dikkate alınarak organize pnömoni varlığı transbronşial biyopsi ile kanıtlanmış 3 hasta tanımlanmış ve 1 aylık prednizolon tedavisi ile solunum yetmezliğinin düzeldiği rapor edilmiştir (23). Klinik pratikte izlediğimiz buna benzer olgular nedeniyle postco-vid interstisyel akciğer hastalığı paternlerini tanımlamak, bunlardaki subakut ve kronik takip ve tedavi protokollerini (uzamış steroid tedavisi ve/veya olası antifibrotik tedavi) çalışmak gereklidir. Öneri niteliğindeki yazılar antifibrotiklerin fibrotik postco-vid hastalığı için kullanım olasılığı hakkında görüş bildirmiştir (24).

**Sonuç olarak, post-COVID-19 dönemde ağır pnömoni ile takip ediliş solunum desteği olmadan taburcu edilen hastalarda 1. ve 3. Ay kontrol poliklinik muayenesi yapılmalıdır. Kontrol akciğer grafileri, basit laboratuvar incelemeleri ve solunum sıkıntısı devam eden hastalarda 3. ayda solunum fonksiyon testleri yapılması ve gerekirse tomografi tekrarı önerilir. 1. Ayda myokardit, emboli gibi komplikasyonlar gözden geçirilir.**

**Yoğun bakımlardan oksijen desteği ile evlerine gönderilen hastalar izolasyon bitiminde taburculuğun 2-3. haftasında kontrole gelmelidirler. Akciğer fibrozisine gidiş değerlendirilmeli, pulmoner rehabilitasyona yönlendirme yapılmalıdır. Bu kişilerde gelişebilecek interstisyel paternler için uzamış sistemik steroid tedavisini değerlendirmek için hastalar çalışmalara alınmalı ve yakın takip edilmelidir.**

### **Kaynaklar**

1. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. Thorax. 2020 Nov;75(11):1009-1016.
2. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. Radiology. 2020;200843:200843.
3. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. Eur Respir J. 2020;55.
4. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. Thorax. 2005;60:401-9.
5. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-Up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. Indian J Radiol Imaging. 2017;27:342-9.
6. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. Bts guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009;64 Suppl 3:iii1-55.
7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic Society and infectious diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200:e45-67.
8. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18:1421-4.
9. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020.

10. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020.
11. Guan W-jie, Ni Z-yi, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med Overseas Ed.* 2020;382:1708–20.
12. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–7.
13. Konstantinides SV, Meyer G, The MG. The 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2019;40:3453–5.
14. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475–81.
15. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res.* 2020;126:1443–55.
16. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;10:1001/jamacardio.2020.1017
17. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–70.
18. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive care syndrome: an overview. *J Transl Int Med.* 2017;5:90–2.
19. Wang H-jun, Ding Y-qing, Xu J, et al. Death of a SARS case from secondary *Aspergillus* infection. *Chin Med J.* 2004;117:1278–80.
20. Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, et al. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Mod Pathol.* 2005;18:1–10.
21. Ong KC, Ng AWK, Lee LSU, et al. Pulmonary function and exercise capacity in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Eur Respir J* 2004;24:436–42.
22. Shi H, Han X, Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020.
23. Vadász I, Husain-Syed F, Dorfmüller P et al. Severe organising pneumonia following COVID-19. *Thorax* 2020;0:1–4.
24. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):807-815.

## 9. 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*



### **Hidroklorokin neden Sağlık Bakanlığı rehberinde yer almıştır?**

Pandeminin erken döneminde Çin’den yayınlanan bir in vitro çalışmada ve Fransa’da 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 tutuluş saptanmış, %95’ inin düşük risk skorlu olduğu bildirilmiştir. Pandeminin erken dönemindeki bu veriler HK’ in etkinliği açısından umut verici bulunmuştur.

### **Neden hidroklorokin etkinliğine ilişkin kuşkular 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 başvuru 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 saptanamamıştır. 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).

Bu bulgulara dayanarak, TTD görüş yazısında, “COVID-19 tedavisinde HK kullanılması önerisinin gözden geçirilmesinde yarar olduğu” belirtilmiştir. Bu görüş yazısından sonra, NIH’ in yürüttüğü bir randomize kontrollü çalışma daha yayınlanmıştır. Bu çalışmada da, primer ya da sekonder hiçbir değerlendirme parametresinde bir klinik yarar gözlenmemiştir (7). Halen, ülkemizde HK kullanımının klinik sonuçlarına ilişkin bir çalışma yayınlanmamıştır.

#### **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) (8). Bu bulgular ışığında, azitromisin artık Sağlık Bakanlığı rehberinde yer almamaktadır.

#### **Hidroksiklorokin profilaktik olarak kullanılabilir mi?**

HK’ in enfekte bir bireyle temastan (en az 10 dk süreyle, 1.5 metreden daha yakın mesafede, maskesiz ve/veya siperliksiz) sonra (post-exposure) profilaksi amaçla kullanımını inceleyen randomize, kontrollü çalışmada, HK 5 gün süreyle 600 mg dozda verilmiş, iki haftalık izlem süresi sonunda, enfeksiyon gelişme riski plasebo grubundan farksız bulunmuştur (9). 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 (10). Bu bulgularla, HK’ nin profilaktik kullanımı 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;58:01998
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. <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 Nov 19;383(21):2041-2052.
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 Dec 1;324(21):2165-2176.
8. 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.
9. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. New Eng J Med. 2020;383:517-525
10. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among healthcare workers. JAMA Intern Med. 2020 Sep 30:e206319.

## 10. COVID-19'da antiviral tedaviler

Prof. Dr. Serap Şimşek Yavuz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

serapsimsekyavuz@gmail.com

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK)

Derneği Genel Sekreteri



Salgının başlamasının üzerinden 10 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 seyredilmektedir. %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, remdesivir ve lopinavir-ritonavirin bu hastalığın tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği, 8 Kasım 2020 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 ajanlara 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](http://clinicaltrials.com)'da kayıtlı 21 RCT vardır. Ülkemizde de içinde favipiravirin hidroklorokinle kombine olarak veya tek başına yer aldığı bir RCT çalışmasına da şu ana kadar 745 hasta randomize edilmiş olup, önümüzdeki aylarda sonuçlarının açıklanması beklenmektedir. 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 (11).

Bu verilerle, favipiravirin özellikle pnömonili ve/veya riskli COVID-19 olgularının tedavisinde kullanılabilirliği düşünülmektedir. Ancak devam etmekte olan randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları yakından izlenmeli, güncel verilerle kullanım önerileri tekrar değerlendirilmelidir.

Favipiravirin, indikasyonlu olduğu grip tedavisinde önerilen dozu 1.gün: 1600 mgX2; 2-5.gün: 600 mgX2/gün şeklindedir. Ülkemizde COVID-19 tedavisinde de bu şekilde kullanılmaktadır. *In vitro* çalışmalarda ve hayvan deneylerinde SARS-CoV-2'ye karşı, influenzadan daha yüksek konsantrasyonlarda etkili olabildiği gösterilmiş olan favipiravirin COVID-19 tedavisindeki dozunun da, özellikle ağır olgularda olmak üzere gripte uygulanandan daha yüksek ve daha uzun süreli olması akılcıdır. COVID-19 tedavisinde favipiravirin etkinliğini araştıran bazı klinik ça-

lışmalarda 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 (12). 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 (13), bu grup hastalarda da uygun dozun belirlenmesi için ek çalışmalar gereklidir. Favipiravir influenzaya karşı da etkili olması nedeniyle, grip sezonunda birbiriyle karışabilecek COVID-19 ve grip hastalarının tek ajanla tedavi edilmesine olanak tanıyabilir.

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

Adenozin bir 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 konsantrasyonlarda etkili bulunmuş (14), *in vivo* makak modelinde SARS-CoV-2 'ye etkili olduğu gösterilmiştir (15).

COVID-19 hastalarında yapılmış toplam 4 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları birbiriyle çelişkili çıkmıştır (16-19). Bir çalışmada klinik iyileşme süresini belirgin olarak azalttığı görüldüğü için ABD'de COVID-19 için ruhsatlandırılmıştır (20). 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 Bakanlığ'ında 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/ritonavir 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 (21).

COVID-19 tedavisinde lopinavir/ritonavirin etkinliğini araştıran 86 hasta içeren bir RCT'da bu ajanın etkisiz olduğu (22), 199 hasta içeren bir RCT'da bazı olumlu etkilerinin olabileceği (23), birinde ise ribavirin ve interferonla kombine kullanılması halinde olumlu etkilerinin olduğu

bildirilmiştir (24). 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, ek çalışmalar gereklidir. Lopinavir/ritonavirin COVID-19 tedavisinde, özellikle kombinasyon rejiminin bir parçası olarak klinik çalışmalar içinde yer alacak şekilde kullanılması düşünülebilir.

COVID-19 salgınının başlamasından itibaren geçen 8 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;32:176-186.
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):26955-26965
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.

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. <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*. 2020 Oct;6(10):1192-1198.
11. Favipiravir Observational Study Group, 2020 Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. Erişim tarihi: 15 Mayıs 2020. Available from: [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf)
12. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct 30;102:501-508.
13. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020;13:880–885.
14. 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
15. 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>
16. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.
17. 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 Sep 15;324(11):1048-1057.
18. 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.
19. 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>;

20. 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.
21. 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* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>
22. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1787-1799.
23. 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.
24. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated, 9/4/2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-9>

## 11. COVID-19'da antibakteriyel tedavi

Prof. Dr. Füsün Öner Eyüboğlu

Göğüs Hastalıkları Uzmanı, fusuneyuboglu@gmail.com

Prof. Dr. Abdullah Sayiner

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

abdullah.sayiner@ege.edu.tr



### COVID-19 olgularında sekonder enfeksiyon görülme sıklığı nedir?

COVID-19 hastalarında akciğerde ikincil enfeksiyonlar gelişmekte olup, görülme oranları çalışmalarda farklılık (%0,6-50) göstermektedir (1). Ancak çalışmalar ayrıntılı değerlendirildiğinde, erişkinlerde başvuruda bakteriyel ko-enfeksiyon sıklığının %0-5 düzeyinde olduğu, daha yüksek oran bildiren çalışmaların ya hastanede gelişen enfeksiyonları da dahil ettiği (2) ya da metodolojik sorunlar olduğu (3-5) görülmektedir. Prognozu olumsuz etkileyebilen bu enfeksiyonlar COVID-19'da mortalite ve morbiditeyi artıran bir unsur olarak bildirilmektedir (6). Öte yandan, COVID-19 hastalarına sıklıkla antibiyotik de başlandığı gözlenmektedir. Bir çalışmada hastaların sadece %8'inde bakteriyel ya da fungal ko-enfeksiyon saptanmasına karşın, %72 sine antibiyotik tedavisi verildiği bildirilmiştir (7).

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

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna viral (influenza, rhinovirus, parainfluenza, metapneumovirus, HIV), bakteriyel (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) ya da fungal (*Candida species*, *Aspergillus flavus*) etkenler eşlik edebilmektedir (1).

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*, and *K. pneumoniae* olarak belirlenmiştir. Ayrıca, 60 yaş üzeri COVID-19 hastalarda birden fazla bakteri çeşidi ile ko-enfeksiyon gelişebildiği gözlenmiştir (8). Ancak, tanı için PCR kullanılması nedeniyle, bu etkenlerin gerçek patojen olup olmadığı bilinmemektedir.

### COVID-19 hastalarının tedavisinde antibiyotik kullanılmalı mıdır?

Belirtildiği gibi, COVID-19' da bakteriyel ko-enfeksiyonlar hastaların küçük bir bölümünde gelişmektedir. Bu nedenle rutin olarak tedaviye eklenmeleri doğru değildir. Şimdiye dek, COVID-19 hastalarının tedavisine rutin olarak antibiyotik eklenmesinin etkinliğine ilişkin bir çalışma yayınlanmamıştır. NIH ve Dünya Sağlık Örgütü hafif-orta COVID-19 olgularında bakteriyel enfeksiyona dair klinik şüphe olmadıkça profilaktik antibiyotik kullanımını önermemektedir (9, 10). Antibiyotiklerin gereksiz kullanımı sonucu dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar, akut böbrek yetmezliği, *Clostridium difficile* enfeksiyonu, çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarına fırsat oluşacağı göz önünde bulundurulmalıdır (11). Diğer yandan, klinik olarak bakteriyel ko-enfeksiyondan kuşkulanan (örneğin, pürülan balgam çıkaran ve/veya başvurudaki akciğer grafisinde konsolidasyon bulguları olan ve/veya yüksek prokalsitonin düzeyi olan) olgularda tedaviye antibiyotik eklenebilir. 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 (12).

### Sekonder enfeksiyon durumunda antibiyotik tercihleri nelerdir?

Hastalarda tedavi sürecinde sekonder enfeksiyon gelişmesi durumunda, toplumda ya da hastanede gelişen pnömöni rehberlerindeki önerilere göre tedavi planlanmalıdır. Bu bağlamda, antibiyotik seçimi; hastane florasına, ortamdaki dirençli mikroorganizma varlığına ve elde olan ilaçlara göre yapılır.

#### 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 (9, 10, 13).

1. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents?. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(4):505-512.
2. 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.
3. 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.
4. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-19 cases. *Virus Res.* 2020 Aug;285:198005.
5. Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of coinfection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2085-2086.
6. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, et al. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microb.* 2020;1:e11.
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 Dec 3;71(9):2459-2468.
8. Massey BW, Jayatilake K, Herbert Y, Meltzer. Respiratory microbial co-infection with SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2020 Aug 25;11:2079.
9. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Updated on 1 Sep, 2020, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:808-10.

## 12. COVID-19'da konvalesan (immun) 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 sarfedilmiş ve edilmektedir. Tedavi modalitelerinden biri; iyileşen hastalardan alınan antikordan zengin plazmanın işleminden geçirildikten sonra hasta kişilere verilmesi, pasif bir immünizasyon olan konvalesan plazma tedavisidir. Burada nötralizan antikolar anahtar faktör olup virüsü bağlayarak hücrelere girmesini engeller, immün sistemi regüle ederek immün hücrelerin fagositozunu ve virüs klirensini sağlayarak viremi süresini kısaltırlar. Pasif antikor transferinin tarihi, antimikrobiyal ajanlar keşfedilmeden önceki dönemde, bakteriyel toksinlere karşı korunmak için antikor kullanıldığı 1890'lı yıllara dayanmaktadır (1). O yıllardan bugüne, iyileşen hastalardan elde edilen konvalesan plazma çeşitli enfeksiyon patojenlerine karşı yüzyıllardır bir tedavi modalitesi olarak kullanılmış olup özellikle viral enfeksiyonlarda değişen derecelerde klinik etkinlik elde edilmiştir (2, 3). Geçmişte elde edilen deneyimlere dayanarak, SARS-CoV-2 pandemisinde, uzman düzeyinde COVID-19 ile enfekte hastaların tedavisinde konvalesan plazma kullanımı önerilmiş, potansiyel klinik fayda sağlayacağı ifade edilmiştir (4-6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "Kan Mevzuat Düzenleyicileri Sürveyans Ağı" tarafından 28 Ocak 2020 tarihinde yayımlanan Mevcut Durum Bildirgesi'nde, daha önce MERS salgınında uygulandığı gibi, aşı ve/veya etkin anti-viral ilaçlara ulaşamadığında, immün plazma, serum veya immünglobulin konsantrasyonlarının SARS-CoV-2 virüsü için de kullanılabilirliği belirtilmiştir (7). Bu konuda randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir.

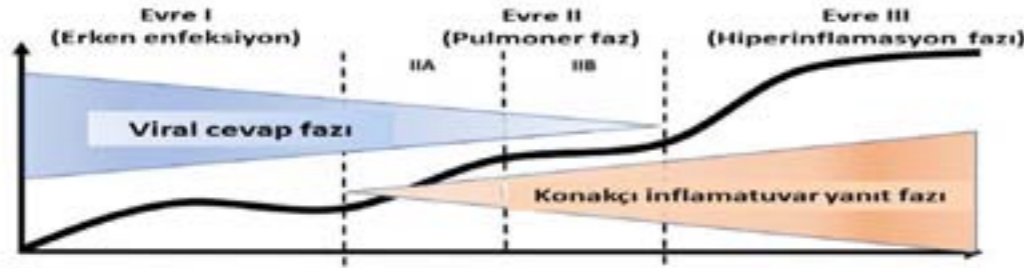
Mart 2020 itibarıyla ülkemizde COVID-19 ile enfekte hastaların tespit edilmesi sonrası Nisan 2020'de Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kan ve Kan ürünleri Dairesi Başkanlığı tarafından 'COVID-19 immun (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanımı rehberi' yayınlamış (8) ve bu rehber Ekim 2020 tarihinde tekrar güncellenmiştir (9).



## Konvalesan plazma ne zaman, hangi hastalara verilmelidir?

Konvalesan plazmanın kabul edilen etki mekanizması virüs klirensi olması nedeni ile semptomların başladığı viremi fazında, erken verilmesi önerilmektedir (Resim 12.1). Hollanda'da 86 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışma erken sonlandırılmış, çünkü çalışmaya alınan, median semptom süresi 10 gün olan hastaların %79'unda median 1:160 titresinde nötralizan antikor tespit edilmiş ve tedavi kolunda mortalite, hastane yatış günü ve hastalık ciddiyeti açısından fark saptanmamıştır. Yazarlar, hastaneye yatan hastalar nötralizan antikorları oluştu ise konvalesan plazmadan ekstra fayda görmez, dolayısıyla hastane öncesinde hastalık progresyon riski yüksek hastalara konvalesan plazma vermek daha faydalı olabilir önerisinde bulunmuşlardır (10). Bir kohort çalışmada ise, retrospektif olarak 20 hasta kontrol ile eşleştirildiğinde, hastane yatışının 7. gününden önce konvalesan plazma alan hastalarda mortalite %0 saptanmış, kontrol grubunda %10 bulunmuş ve yazarlar erken verilmesini önermişlerdir (11). Preklinik bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte hamsterlere erken konvalesan plazma verildiğinde koruyucu etki saptanmış, yüksek nötralizan antikor titresinde olduğunda antiviral etki daha iyi olmuş, dolayısıyla erken viremik fazda, hastanın kendi antikorları gelişmeden verilmesi durumunda konvalesan plazmanın daha etkili olacağı vurgulanmıştır (12).

**Resim.12.1** Covid-19 hastalık evreleri



Hastalık erken enfeksiyon (evre 1) fazından pulmoner faza (evre 2A, 2B) geçtiğinde viremi azalır, konakçı immünitesi gelişmektedir (Resim 12.1). Konvalesan plazmanın etkisinin evre 2A'da, evre 2B'den daha fazla olması beklenmektedir.

Ülkemizde, Nisan 2020 tarihinde yayınlanan rehberde; COVID-19 tanısı olan hastalarda tercihen semptomların başlamasından sonra 7-14 gün aralığında COVID-19 immün plazmanın kullanılması önerilmekte (8) iken, Ekim 2020 tarihinde güncellenen rehberde; COVID-19 tanısı olan hastalarda semptomların başlamasından sonra **en geç 7 gün içerisinde** kullanılması önerilmektedir (9).

Yine güncellenen rehberin önerisi; 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 antikor gelişmiş olması ve konak tepkilerine bağlı önemli organ hasarı nedeniyle zarar verebilmektedir (9). 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 semptomlar başladıktan sonra, güncellenen rehberde **bu tedavi yönteminin kullanılması önerilmemektedir (9)**.

Bununla birlikte, 24 Kasım 2020 tarihinde New England Journal of Medicine (NEJM) dergisinde yayınlanan V.A. Simonovich ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada, covid-19 pnömoni tanısı ile çalışmaya alınan hastalarda ortalama semptom süresi 8 (5-10) gün olup konvalesan plazma verilen grup ile plasebo arasında klinik düzelme, mortalite ve yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da benzer oranda yoğun bakım ünitesine nakil ve invaziv mekanik ventilasyon uygulaması gerçekleşmiştir. Yalnız çalışmaya alınan hastalar her iki grupta da hipoksemik olup %90 oranında oksijen tedavisi almaktadırlar. Diğer taraftan subgrup analizinde 39 hastaya semptom başlangıcından itibaren 72 saat içinde konvalesan plazma transfüze edilmiş, fakat bu grupta anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak standart tedavide konvalesan plazmanın yerinin tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir (13). Bugün için konvalesan plazmanın tedavideki yeri ve zamanlaması henüz tartışmalı olup daha fazla randomize kontrollü çalışma sonuçlarının izlenmesi gerekmektedir. Tablo 12.1'de günümüzdeki T.C. Sağlık Bakanlığı rehberi önerileri yer almaktadır. Öte yandan NEJM de yayınlanan çalışma sonrası plazma tedavisi lehine öneri yapmak için kanıt düzeyleri azalmakta ve kullanım yararı gösterilememektedir.

## 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 klinik progresyon olasılığı olan hastalarda erken uygulanmasını önermektedir (10).

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

Hastaneye yatan orta şiddette hastalarda ya da yoğun bakımda ciddi hastalarda antikorlar gelişmiş olabilir, antikor testleri yapılarak konvalesan plazma verilmesi planlanabilir (10).

<b>Tablo 12.1. Ekim 2020 T.C. Sağlık Bakanlığı rehberine göre konvalesan plazma endikasyonları (9):</b>
Hastanın semptomlarının başlamasından sonra geçen sürenin <b>7 günü aşmamış olması</b> 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 gelişmeden önce verilmesi önerilmektedir.

### Tüm konvalesan plazmalar standart mı?

Konvalesan plazma, küratif etkisini koruyucu antikorların virüsü kalıcı ve etkili bloke etmesi ile gösterir. Bu da antikorların nötralizan aktivitesi ile ilintilidir. Bir çalışmada, MERS enfekte hastalarda, 1:80 titre ile 1:40 titre karşılaştırıldığında 1:80 titrenin daha kuvvetli immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (14). Konvalesan plazmanın etkili olması için optimum nötralizan antikor titresine sahip olması, dolayısıyla transfüzyon öncesi ölçümü yapılması önerilmektedir (14).

### 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. Bu durum, MERS enfeksiyon modellerinde tanımlanmıştır (15, 16). Teorik olarak ADE, SARS-CoV-2’ ye özel nötralizan antikor bakılmadan transfüze edilen konvalesan plazmalarda COVID-19 enfeksiyon şiddetlenmesine neden olabilir. Dahası, pasif antikor transfüzyonu alıcının humoral immünesinin baskılanmasına ve hastanın enfeksiyona yatkın hale gelmesine neden olabilir (17).

Nadir de olsa kan ürünü transfüzyonuna bağlı enfeksiyonlar görülebilir. Yine nonenfeksiyöz komplikasyonlardan, transfüzyon ilintili akut akciğer hasarı (TRALI), transfüzyon ilintili dispne, transfüzyona bağlı volüm yüklenmesi ve ciddi alerjik reaksiyonlar görülebilir (18).

### 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 Pratz 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.

## 13. 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), immünomodülatör 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 kendi kendini yenileyebilir ve osteoblastlar, kondroblastlar, adipositler, hepatositler ve diğerleri 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.

#### Mezenkimal kök hücre tedavisi kullanım alanları nelerdir?

Mezenkimal kök hücrelerin klinik kullanımını 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. Günümüzdeki en sık kullanım alanlarından birinin, güçlü immünsupresif ve immünomodülatör etkilerinden dolayı allojeneik kök hücre nakli sonrası gelişen graft versus host hastalığının proflaksi ve tedavisi olduğu söylenebilir (2). Bunun yanı sıra birçok pre-klinik çalışmada mezenkimal kök hücrelerin, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve akut akciğer hasarı (ALI)'de etkin olabileceği ve güvenle kullanılabileceği belirtilmekle birlikte, klinik düzeydeki etkinlik verileri henüz olgunlaşmamıştır (3, 4).

## COVID-19'da MKH kullanımının rasyoneli nedir?

Viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere tüm enfeksiyonlarda, başta doğal ve takiben kazanılmış immünitinin, 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. İşte 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 (5, 6). Dolayısıyla bu abartılı immün yanıtın önlenmesi tedavi sürecindeki en önemli hedeflerden biri haline gelmiştir. Bu noktada, mezenkimal kök hücrelerin sahip oldukları güçlü immünmodülatör özellikleri ile, SARS-CoV-2 tarafından indüklenen hücre aracılı inflamatuvar yanıtı baskılayabileceği 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 (7, 8).

## MKH tedavisi hakkındaki mevcut klinik çalışmalar nelerdir?

Çalışmalar hızla devam etmekle birlikte, COVID-19 enfeksiyonu için henüz elimizde tedavi edici bir ajan ve/veya koruyucu aşı mevcut değildir. Bu platformda, 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 (9). 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. (10) 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 gelişme göstermişlerdir (10). Takip eden dönemde vakalar yayınlanmaya devam etmekle birlikte, bugüne kadar clinicaltrials.gov adresinde listelenen ve COVID-19 hastalarında MKH tedavisinin etkinliğini değerlendiren, birçok aşamada 40'tan fazla klinik çalışma yürütülmektedir (11). Şimdiye kadar klinik araştırmalardan elde edilen ilk sonuçlar ve olgu sunumları cesaret verici olsa da, COVID-19'daki MKH'lerin terapötik potansiyelini tahmin etmek için henüz çok erkendir. Potansiyel etkinliklerini doğrulamak için halen devam etmekte olan geniş çaplı hasta kohortunda yapılan çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

## MKH tedavisinde yan etkiler/güvenilirlik ile ilgili sorunlar nelerdir?

Mezenkimal kök hücre tedavisi genel olarak güvenli bir tedavi imajı çizse de, bazı noktaları vurgulamak gerekliliği vardır. İntravenöz 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 (12). 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 (13). 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 direkt etkili olabilecek faktörler olduğu unutulmamalıdır.

## 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 (10). 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 (14-16). Optimal doz bilinmemekle birlikte, klinik çalışmalarda önerilen başlangıçta  $1 \times 10^6$  hücre/kg intravenöz uygulama şeklindedir. Devam eden araştırmalar ve kayıtlı çalışmalardaki hücre kaynakları umbilikal kord, Wharton jeli, adipöz doku, kemik iliği ve dental kaynaklı MKH'ler olup henüz en uygun hücre kaynağının hangisi olduğu netlik kazanmamıştır (17). Önerilen doz stratejisi, yine net olarak optimize edilememekle birlikte, her seferinde üç gün arayla dört adete kadar ayrı MKH infüzyonu kullanılmaktadır (18-19)

### ***Klinik Veriler Işığında 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 terapötik etkinliği henüz gösterilebilmiş değildir. Net bir öneride bulunabilmek için halen yürümekte olan klinik faz çalışmalarının sonuçları beklenmelidir. Özellikle klinik yararı konusunda en çok çalışma ve deneyime sahip olduğumuz Graft versus Host hastalığında, halen kaynak, pasaj sayısı, dozlam konusunda bir uzlaşmaya sahip olamayışımız da COVID-19 pandemisinde temkinli bir takip içinde olmamızı ve kontrollü çalışmaların sonuçlarını beklememizi telkin etmektedir.***

## 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 infeksiyonlarda pasif immünizasyon amaçlı kullanılmışken, günümüzde immünmodülatör etkileri sayesinde birçok otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalığın tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (20, 21).

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

Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, IVIG tedavisi sonrası hastalardaki mevcut inflamatuvar parametrelerdeki düzelme dikkat çekicidir (22). 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 (23).

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

Güncel yayınlanan çok merkezli bir çalışmada, geriye dönük olarak ağır COVID-19 tanılı hastalarda IVIG tedavisi alan ve almayan hastalar (sırasıyla 174 ve 151 hasta) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada IVIG tedavisinin erken dönemde başlanması (başvurunun ilk 7 günü içinde) ve yüksek dozlarda (>15gr/gün) uygulanmasının kritik hasta grubunda prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (22). 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. Bu çalışmayı takiben beş rapor daha yayınlanmıştır. Randomize açık etiketli olan bir çalışma dışında, çoğunlukla olgu serileri veya geriye dönük değerlendirmelerdir (24-28). Genel olarak bu raporlarda da IVIG tedavisinin tekli veya kombine tedavide olumlu katkılarının olduğu öne sürülmüştür. Yeni yayınlanan randomize çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, ağır COVID-19 tanılı 59 hasta, standart tedaviye ilaveten IVIG (20 gr/gün, 3 ardışık gün süreyle) veya plasebo koluna randomize edilmiştir (29). 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 fazla çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır.

Ayrıca şu anda piyasada mevcut IVIG preparatlarının bazılarında da SARS-CoV-2'ye karşı çapraz nötrleştirme aktivitesi olduğu gösterilmiştir (30, 31). Fakat bunun klinik pratikteki anlamı henüz net değildir.

### **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 kullanımı desteklenmektedir. 2012 ve 2015 yıllarındaki MERS CoV pandemilerindeki enfeksiyon seyri sırasında izlenen derin trombositopenide, immünmodülatör etkisi ile IVIG tedavisinin etkili olabileceği öne sürülmüştür (32, 33). 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 tedavi ile birlikte verilmesi tercih edilmelidir.**

## 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. Ayrıca IVIG tedavisi ile de olumlu sonuçlar alındığına dair yayınlar gözlenmeye başlamıştır. SARS-CoV-2 antikor temelli IVIG tedavisi; COVID-19 geçiren ve iyileşen bireylerinin plazmasından immünglobulinlerin (hem SARS-CoV-2 antikorları hem de mevcut antikorlar) saflaştırılması ve IVIG formülasyonuna havuzlanmasıdır.

## 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. SARS-CoV-2 immünglobulinlerinin COVID-19 tedavisinde kullanımına ilişkin henüz klinik veri bulunmamaktadır. Benzer şekilde, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) veya Orta Doğu solunum sendromu (MERS) olan hastalarda da spesifik immünglobulin veya hiperimmünglobulin ürünlerinin kullanımına ilişkin 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 immünglobulinlerin lehine veya aleyhine öneride bulunmak için yeterli veri mevcut değildir, sağlıklı karar verecek olgunluk oluşmamıştır, geçmiş deneyimlerden ders alınmaya çalışılmaktadır.**

## Kaynaklar

1. Gao F, Chiu SM, Motan DA, et al. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis.* 2016 Jan 21;7(1):e2062.
2. 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 Aug 20;34(24):2843-50.
3. Cardenas 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 Jan 12;6(1):e000308.
4. Huppert LA, Liu KD, Matthay MA. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in the treatment of ARDS. *Transfusion.* 2019 Feb;59(S1):869-875.
5. 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 Jul 28;71(15):762-768.
6. 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 Feb 15;395 (10223):507-513.

7. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, et al. Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Stem Cells Int.* 2019;9628536.
8. Shetty AK. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19)- Induced Pneumonia. *Aging Dis.* 2020 Mar 9;11 (2):462-464.
9. 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 Jul 31;99 (31):e21429.
10. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2(-) Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis.* 2020 Mar 9;11(2):216-228.
11. clinicaltrials.gov MSC, COVID-19 (2020) <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=Mesenchymal+Stem+Cells&cntry=&state=&city=&dist.>
12. Li C, Zhao H, Wang B. Challenges for Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for COVID-19. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Sep 29;14:3995-4001.
13. Coppin L, Sokal E, Stephenne X. Thrombogenic Risk Induced by Intravascular Mesenchymal Stem Cell Therapy: Current Status and Future Perspectives. *Cells.* 2019 Sep 27;8(10):1160.
14. 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.
15. 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 Sep 8;7:17.
16. 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 Nov;9(11):1287-1302.
17. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep.* 2020 Jun;16(3):427-433.
18. 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 Apr 4;15:39.

19. 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 Jan;3(1):24-32.
20. Jolles S, Sewell WA, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2005 Oct;142(1):1-11.
21. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(9):695-703.
22. 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):e1192.
23. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. Intravenous immunoglobulin immunotherapy for coronavirus disease-19 (COVID-19). *Clin Transl Immunology*. 2020;9 (10):e1198.
24. 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.
25. 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 Sep;548:1-5.
26. 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):318-356.
27. Sakoulas GM, Kullar R, Greenwood K, et al. (2020) Intravenous Immunoglobulin (IVIG) Significantly Reduces Respiratory Morbidity in COVID-19 Pneumonia: A Prospective Randomized Trial. *medRxiv* 9:1-6. doi:doi.org/10.1101/2020.07.20.20157891
28. Zhou Z, Xie S, Zhang J, et al. (2020) Short-Term Moderate-Dose Corticosteroid Plus Immunoglobulin Effectively Reverses COVID-19 Patients Who Have Failed Low-Dose Therapy. Preprints. doi:doi: 10.20944/preprints202003.0065.v1
29. 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.
30. Diez JM, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin contains antibodies reacting against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigens. *Immunotherapy*. 2020;12(8):571-576.
31. Diez JM, Romero C, Vergara-Alert J, et al. Cross-neutralization activity against SARS-CoV-2 is present in currently available intravenous immunoglobulins. *Immunotherapy*. 2020;12(17):1247-1255.
32. 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 Dec 1;59(11):1511-1518.
33. 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):389-397.

## 14. 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 verilmeli?

Pandeminin başında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) viral pnömonilerde kortikosteroidlerin rutin kullanımını önermemiştir. Sürvi faydası olmayacağı, hatta avasküler nekroz, diyabet, psikoz ve azalmış viral klirens gibi zararları olabileceği endişesi dile getirilmiştir (1).

Daha sonraki yayınlarda COVID-19 kliniğinde 3 evre tanımlandı ve 1. Evre viral yanıt fazı; 2. Evre pulmoner faz (2A'da hipoksemi henüz gelişmemiş, 2B'de hipoksemi gelişmiş), 3. Evrenin ise hiperinflamasyon fazı olduğu kabul edildi. Birinci evrede ve 2A evresinde antiviral tedavinin, 2B evresi ve 3. Hiperinflamasyon evresinde antianflamatuvar tedavinin daha etkili olabileceği düşünülmektedir (2).

Tedavi ile ilgili yapılmış RECOVERY çalışmasında 2104 hastaya 6 mg/gün dozunda 10 gün deksametazon verilmiş, 4321 hasta kontrol grubu olarak izlenmiştir. Araştırmacılar oksijen tedavisi gerektiren, özellikle mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda deksametazon tedavisi ile 28 günlük mortalite ve hastanede kalış sürelerinde anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir. Oksijen tedavisi almayan hastalarda ise gerek mortalite gerekse de hastanede kalış süreleri üzerine olumlu bir etki saptanmamış ve olası yan etkilerden dolayı önerilmemiştir (3).

Eylül 2020 başında DSÖ uzmanlardan oluşan bir panel toplayarak COVID-19 tedavisinde kortikosteroid kullanımı ile ilgili bir rehber yayınlamıştır. Bu rehber hazırlanırken o zamana kadar yayınlanmış RECOVERY çalışması da dahil 8 randomize kontrollü çalışmayı içeren iki meta-analiz incelenmiştir. Panel kortikosteroid tedavisi ile ilgili iki tavsiyede bulunmuştur. Panel, şiddetli ve kritik COVID-19 hastalarında 7 ila 10 gün boyunca sistemik (oral veya intravenöz günlük 6 mg deksametazon veya 8 saatte bir 50 mg hidrokortizon) kortikosteroid tedavisi için güçlü öneri tavsiyesinde bulunurken, şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisinin kullanılmaması için şartlı bir öneride bulunmuştur. DSÖ kritik, şiddetli ve şiddetli olmayan hasta tanımlamalarını aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi yapmıştır (4) (Tablo 14.1). Diğer uluslararası rehberlerde 6 mg deksametazon/gün kritik veya ciddi hastalıkta önerilmiştir (5, 6, 7).

Tablo 14.1. DSÖ COVID-19 hastalık ağırlığı tanımları

Kritik COVID-19	ARDS, sepsis, septik şok, mekanik ventilatör veya vazopressör gereksinimi
Ciddi COVID-19	Oda havasında sat<90; dakika solunum sayısı>30; solunum sıkıntısı semptomları olması
Ciddi olmayan COVID-19	Kritik ve ciddi COVID-19 kriterlerini taşımayan olgular

Bu önerilerden sonra Sağlık Bakanlığı son güncellenen tedavi önerilerinde oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi başlanmasını önerdi. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz reaktanları yükselen hastalarda, risk durumları göz önüne alınarak, yüksek doz steroid verilebileceği belirtildi (8).

### Tedavide pulse steroid kullanımının yeri var mı?

Tedavide 6 mg/gün deksametazon önerilmesine rağmen pulse steroid tedavisinin etkililiği bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan birisinde 3 gün, 1000 mg metilprednisolon ardından 3-5 gün 8 mg deksametazon 17 hastaya verilmiştir. Tedavi grubunda dispnede azalma, oksijen saturasyonunda düzelme, C-reaktif protein (CRP)'de düşüş saptanmasına rağmen D-dimer artmıştır. Tedavi grubunda 4 hastada tromboembolik komplikasyonlar (2 hastada pulmoner emboli) gelişmiştir (9). İspanya'dan yapılan bir çalışmada sitokin fırtınası bulguları (IL-6  $\geq 40$  pg/ml ve/veya takip edenlerden ikisi: CRP  $\geq 100$  mg/L, D-dimer  $\geq 1000$  ng/ml, ferritin  $\geq 500$  ng/ml ve laktat dehidrogenaz  $\geq 300$  U/L) olan 64 hastaya, 2-5 gün 30 mg deksametazon veya 125 mg metilprednizolon verildiğinde mortalitede %14 azalma olduğu bildirilmiştir (10). Bir başka tek merkezli, retrospektif çalışmada pulse steroid ile 1 mg/kg/gün dozunda steroid alan hastalar arasında sürvi farkı izlenmemiştir (11).

Sağlık Bakanlığı son güncellenen rehberinde bu konuda 6 mg/gün deksametazon tedavisine rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz reaktanları yükselen hastalarda, risk durumları göz önüne alınarak, yüksek doz steroid verilebileceği ( $\geq 250$  mg/gün metil prednizolon, 3 gün) belirtildi. Yüksek doz steroid uygulaması sonrasında 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/gün prednizolon veya eş değeri metilprednizolon ile tedaviye devam edilmesi önerilmiştir. En az 3 gün süreyle kullanılan steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda anti-sitokin tedavisinin düşünülmesi gerektiği ifade edilmiştir (8).



Bu konuda yakın zamanda İnan'da yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada 34 hastaya 3 gün 250 mg/gün dozunda metilprednizolon verilirken diğer kola standart bakım verilmiştir. Klinik düzelme steroid verilen kolda %94.1 iken diğer kolda %57.1; mortalite steroid verilen kolda %5.9 iken kontrol grubunda %42.9 (p<0.001) saptanmıştır (12).

***Pulse steroid konusunda kesin bir kanaate varmak için daha yüksek olgu sayıları ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açık olmakla birlikte ani kötüleşen hastalarda diğer anti-inflamatuvar tedaviler (Tocilizumab vb.) ulaşılabilir değil veya o tedavilere rağmen kötüleşme devam ediyorsa uygulanabilir görüşündeyiz.***

### **Dispnesi devam eden fibroze giden hastalarda (PCR pozitif veya negatif) antifibrotik tedavi olarak steroid kullanılmasının yeri var mıdır?**

COVID-19 hastalığının ilk ortaya çıkışından beri yaklaşık 10 aylık bir süre geçti. Son zamanlarda bazı hastalarda akciğerde fibrozis ile seyreden bir hasar ve uzun süreli sekel oluşma ihtimali olduğuna dair makaleler yayınlanmaya başladı.

COVID-19 hastalarında akciğer fibrozisinin risk faktörlerinin araştırıldığı bir derlemede özellikle ileri yaş, hastalık şiddeti, yoğun bakımda ve mekanik ventilasyonda kalış süresi, sigara ve alkolizm akciğer fibrozisi ile ilişkili risk faktörleri olarak bildirilmiştir (13).

Çin'de yapılan bir çalışmada iyileşen 55 Covid-19 hastasının 3. ay takiplerinde yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve solunum fonksiyon testleri (SFT) tekrar edildiğinde, 14 hastada SFT'de ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO)'da anomali, 39 hastada ise radyolojik bulguların devam ettiği bildirilmiş ve hastaneye ilk yatış sırasında elde edilen yüksek D-dimer seviyelerinin 3 ay sonra devam eden DLCO anomalisi için belirleyici olabileceği raporlanmıştır (14).

Avrupa Solunum Derneği (ERS) 2020 kongresinde Avusturya'dan sunulan ilginç bir bildiri de 3 farklı hastanede tedavi görmüş yaş ortalaması 61 olan, %65'i erkek ve yarıya yakını sigara içicisi olup, %65' inin aşırı kilolu olduğu hasta popülasyonu Nisan ve Haziran arasında takibe alınmış. Ortalama hastanede yatış süresi 13 gün olan hastaların %20'si yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş ve %19'unun mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş. Hastaların taburculuktan 6 ve 12 hafta sonra fizik muayene, SFT ve toraks tomografileri tekrarlanmış. Hastaların %88'inin taburculuktan 6 hafta sonra çekilen toraks tomografilerinde buzlu cam dansite alanları saptanmış ve 12 hafta sonra bu oran %56'ya düşmüş. Bu çalışmanın verileri göstermektedir ki, hiçbir tedavi verilme bile COVID-19'a bağlı oluşan akciğer hasarı kendiliğinden geri dönebilmektedir (15).

COVID-19 tedavisi tamamlanmasına rağmen dispnesi devam eden veya akciğer fibrozisi gelişen hastaların tedavisine dair bir veri henüz mevcut değildir. Yakın zamanda İngiltere'den yayınlanan bir derlemede COVID-19 geçiren hastaların önemli bir kısmında kalıcı veya uzun süreli akciğer hasarı olabileceğine dikkat çekilerek COVID-19 tanısı almış olan hastaların taburcu olduktan ya da akut dönem tedavileri tamamlandıktan sonra belli aralıklar ile takip edilmeleri tavsiye edilmiştir. Her ne kadar herhangi bir ilaç tedavisi önerilmemiş olsa da bu hastalarda gerektiğinde akciğer rehabilitasyonu ve/veya oksijen tedavisi gerekebileceğinden bahsedilmiştir (16).

Henüz bir araştırma verisi mevcut olmamakla birlikte, kendi tecrübelerimize dayanarak, hastalığı ağır geçirip taburculuk sırasında SpO2 değerleri %90-93 arası olan hastalarda 7-15 günlük ortalama 30 mg/gün prednizolon tedavisi ile hastaların dispnelerinin hafiflediği ve istirahat sırasındaki SpO2 değerlerinin normale döndüğü izlenmiştir. Ancak kesin bir sonuca varılabilmesi için iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

### **Kaynaklar**

1. WHO. Clinical management of COVID-19 interim guidance. 27 May 2020. [www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2020/clinical-management-of-covid-19-interim-guidance,-27-may-2020](http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2020/clinical-management-of-covid-19-interim-guidance,-27-may-2020)
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405- 7.
3. 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.
4. WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1
5. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. [www.idsociety.org/COVID19guidelines](http://www.idsociety.org/COVID19guidelines)
6. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force. Eur Respir Rev. 2020;29:200287.

7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
8. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. 7 Kasım 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklen-ti/39297/0/covid-19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf>
9. Mareev VY, Orlova YA, Pavlikova EP, et al. Steroid pulse- therapy in patients with COVID-19, systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;7;60 (6):15-29.
10. López-Zúñiga MA, Moral AM, Ocaña-Granados A, et al. High-Dose Corticosteroid Pulse Therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of cytokine storm. *Lancet*. (yayınlanmamış veri).
11. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Munoz-Gomez A, et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 Infection mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;20:64 (9):e01168-20.
12. Edalatfad M, Akhtari M, Salehi M, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020 Sep 17;2002808.
13. Oja AS, Balogun SA, Williams OT, et al. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med*. 2020 Aug 10;2020:6175964.
14. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100463.
15. Sahanic, Löffler-Ragg, and Troosters disclosed no relevant financial relationships. European Respiratory Society (ERS) International Congress 2020: Abstract OA4143. Presented September 7, 2020.
16. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020;75(11):1009.

## 15. COVID-19 tedavisinde IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ Anti-sitokin monoklonal antikor kullanımı

**Prof. Dr. Ahmet Kürsat Azkur**

*Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı*  
azkurkursat@hotmail.com

**Doç. Dr. Dilek Azkur**

*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı*  
*Alerji ve İmmünoloji Bölümü, dilekazkur@gmail.com*

**Prof. Dr. Cezmi A. Akdiş**

*İsviçre Alerji ve Astım Araştırma Enstitüsü, Zürih Üniversitesi*  
akdisac@siaf.uzh.ch



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

COVID-19 olan vakaların çoğu hastalığı asemptomatik veya hafif/orta şiddette belirtiler göstererek geçirirken, bazı bireylerde ağır zatürreyi takiben sitokin ve eikozanoid fırtınası, ağır akciğer enfeksiyonu, çoklu organ yetmezliği ve yaygın/dissemine intravasküler koagülasyon gelişmektedir. Sitokin fırtınası; bağışıklık sisteminde immünopatolojik 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)- $\alpha$ , çok sayıda proinflamatuvar kemokin ve interferon (IFN)- $\gamma$  olarak sıralanabilir (1-3). Sitokin fırtınası ile eş zamanlı olarak eikozanoid 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, ivermectin, ruksolitinib 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- $\alpha$ 2b), kinaz inhibitörleri (örn; ruksolitinib) gibi daha hedefe yönelik anti-inflamatuvar tedaviler ve diğer ilaçlar da klinik çalışmalarda denenmektedirler (6-10).

## COVID-19 tedavisinde en sık kullanılan antisitokin tedaviler hangileridir?

Monoklonal antikolar; günümüzde tanı, araştırma, koruma ve hastalıkların tedavisinde direkt veya endirekt 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 $\beta$  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).

## TOSİLİZUMAB KULLANIMINA İLİŞKİN VERİLER

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 15.1) (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 COVID-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 15.1). Tosilizumab verilen 186 hastanın 147'si (%79) yaşamış, 39 hasta (%21) hayatını kaybetmiştir. Çalışmaya alınan tüm vakalar de-

ğerlendirildiğinde 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 [ÇAA], 600–800 mg) tedavisi verilmiştir (Tablo 15.1). 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 ve CRP seviyesi ile 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 15.1). Bu çalışmadaki hastaların ortanca yaşları 63 yıl (ÇAA, 54-71 yıl; yaş dağılımı 30-86 yıl) ve başvurudan önceki ortanca semptom süresi 6 gün (ÇAA, 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, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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 15.1). İntravenöz veya subkutan tosilizumab alan hastaların tamamında 14. güne kadar D-dimer, CRP, ferritinde düşme ve lenfosit sayısı ile PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>'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 (ÇAA, 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).

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 (22). 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 [23]. 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) (Tablo 15.1). 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 (23).

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 (kaskadı) 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 endotelial hücre zararında önemli rol oynadıklarını öne sürmüşlerdir (24). COVID-19 geçiren hastalarda tosilizumab ile birlikte Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatör inhibitörü (JAK-STAT) olan rüksolitinib kullanımının D-dimer, CRP, ferritin seviyelerinde azalmaya ve ateşte düşmeye neden olduğu görülmüştür (25).

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 [26]. Tosilizumab kullanımı sonrasında bu hastalarda mutlak lenfosit sayısında ve CD14 pozitif monositlerin yüzeyinde bulunan HLA-DR miktarında istatistiksel açıdan anlamlı değişim olduğunu rapor etmişlerdir (26). 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 sitotok-

sik 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 (27).

COVID-19 geçiren çocuklarda tosilizumab kullanımı ile çok fazla veri bulunmamaktadır. Çocuklarda COVID-19 ile olası ilişkili çoklu sistemik inflamatuvar sendrom (MIS-C) tedavisinde ve hastalığın ağır seyrettiği vakalarda kullanımının faydalı olduğuna dair az sayıda olgu sunumu ve gözlemsel çalışma mevcuttur (28-31).

### **COVID-19 tedavisiyle ilgili çıkarılan uluslararası rehberlerde tosilizumab kullanımı ile ilgili neler önerilmektedir?**

Dünya Sağlık Örgütü, 27 Mayıs 2020 tarihinde yayımlandığı rehberde, COVID-19 tedavisi ve profilaksisi için klinik araştırma kapsamı dışında tosiluzumab ve interferon-β-1a'ı içeren immunomodulator tedavilerin kullanılmasını tavsiye etmemiştir. Bu tedavi ajanları ile ilgili yayınlanmış literatürün genel olarak az sayıda ve gözlemsel nitelikte olduğu ve yüksek kanıt düzeyine sahip olmadığı belirtilmiştir. Ek olarak önemli yan etkiler tanımlanmıştır. İnterferon-β-1a için pireksi, rabdomiyoliz, tosilizumab için ise idrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, baş ağrısı, hipertansiyon, alanin aminotransferaz yüksekliği, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gibi yan etkilerin olabileceğini belirtmişlerdir (32).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün yayımladığı rehberde, IL-1 inhibitörlerinin (örn; anakinra) ve IFN-β'nin COVID-19 tedavisinde kullanımı lehine veya aleyhine önerilebileceği yeterli veri olmadığını bildirmişlerdir. Fakat anti-IL-6 reseptör monoklonal antikolarının (örn; sarilumab, tocilizumab), anti-IL-6 monoklonal antikolarlarının (siltuksimab), IFN-α ve IFN-β'nin, Bruton's tirozin kinaz inhibitörlerinin (örn; acalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) ve Janus Kinaz inhibitörlerinin (örn; baricitinib, rüksolitinib, tofacitinib) COVID-19 tedavisinde klinik araştırma haricinde kullanılmasını önermemektedir (33).

Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Enstitüsü, COVID-19 tedavisi için uygulanan ilaçların bir standarda bağlanması amacı ile "Yeni Koronavirüs Pnömonisi Tanı ve Tedavi Protokolü" (Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia [Trial Version 7]) yayımlamıştır (15). Tosilizumabın, IL-6 seviyesi artmış yaygın akciğer tutulumu olan ve ağır vakalarda kullanılabileceği belirtilmiştir. Başlangıç dozu 4-8 mg/kg (önerilen doz olan 400 mg) olacak şekilde, 100 ml %0.9 normal salin ile sulandırılarak 1 saatte uzun sürede intravenöz infüzyon ile kullanılması önerilmiştir. İlk dozun etkili olmadığı durumda 12 saat sonra aynı dozda ilacın tekrar verilebileceği belirtilmiştir. Tek seferde 800 mg'ı geçmeyecek şekilde ve en fazla iki doz uygulanması ve alerjik reaksiyonlara dikkat edilmesi önerilmiştir. Tüberküloz gibi aktif enfeksiyonu olan kişilere uygulamanın yasak olduğunu bildirilmiştir (34).

Hindistan Sağlık ve Aile Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün yayımladığı rehberde, tosilizumabın oksijen ihtiyacı giderek artan orta şiddette hastalığı olan vakalarda ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda steroid kullanımına rağmen düzelme olmuyorsa düşünülebileceği önerilmiştir. Tosilizumab kullanılmadan önce dikkate alınması gereken hususlar vurgulanmıştır:

- Artmış inflamatuvar belirteçlerin varlığı (örn; CRP, ferritin, IL-6)
- Tosilizumab kullanımı sonrası hastaların ikincil enfeksiyonlar ve nötropeni açısından izlenmesi
- Aktif enfeksiyonları olan HIV pozitif hastalarda, tüberküloz, aktif hepatit, mutlak nötrofil sayısı <2000/mm<sup>3</sup> ve trombosit sayısı <100,000/mm<sup>3</sup> olduğu durumlarda tosilizumab kullanımı kontrendike olarak belirtilmiştir (35).

#### **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 [36]. 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 (36).

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: PaO<sub>2</sub> (mmHg)/FiO<sub>2</sub>(%) x100 <300 veya oksijen saturasyonu(%) /FiO<sub>2</sub> (%) 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/mm<sup>3</sup>), romatolojik-immün sistem ilişkili hastalıklar, daha önce immün sistemi baskılayan ilaç kullanmış bireyler (kortikosteroidler, anti-sitokin biyolojikler ve immünmodülatörler), alerji ve hipersensitivite varlığı olarak sıralanabilir (26,36,37). Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmelidir.

Divertikülit öyküsü olan hastaların gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (36).

#### **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) kıyaslanmış. 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 (38). 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 kullanılabileceği 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 (36).

## ANAKINRA TEDAVİSİNE İLİŞKİN VERİLER

### 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-1 $\beta$  ve IL-18 üretimini tetikler ve bu ise COVID-19 hastalarında ağır semptomların oluşmasında rol oynar (1,2,39).

### Anakinra ile ilgili klinik sonuçlar nelerdir?

Standart tedavi ile kıyaslandığında anakinra kullanımının mortalite riskini önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir (40). 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 15.1) (41). 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) (42). 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 (30). Langer-Gould ve arkadaşları, COVID-19 hastalarında tosilizumab (n=51) ve anakinra (n=41) tedavilerinin etkinliğini kıyaslamışlardır. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranındaki değişimin her iki grupta da benzer olduğunu fakat anakinra kullanan hastalarda ölüm oranının biraz daha az olduğunu rapor etmişlerdir (43).

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 hastalar, kontrol grubu ile kıyaslandığında oksijen ihtiyaçları önemli düzeyde azalmış ve klinik durumları daha iyiye gitmiştir. Anakinra tedavisinin vücut sıcaklığının ve CRP düzeyinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Tablo 1) (44). Anakinra (200 mg, intravenöz) kullanımının bakteriyel süper enfeksiyonun görüldüğü ağır COVID-19 (n=3) hastalarında güvenli olduğu ve ferritin, CRP ve transaminazların düşmesine yol açtığı rapor edilmiştir (36). Day ve arkadaşları, farklı tedavi protokolleri ile verilen anakinra tedavisinin güvenli olarak akut lösemisi olan üç COVID-19 hastasında uygulandığını rapor etmişlerdir (37). Bir çalışmada anakinra alan COVID-19 geçiren hastaların hastanede kalma süreleri boyunca herhangi bir bakteriyel enfeksiyon ile karşılaşmadığı gözlenmiştir (45).

### 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 daha güvenli bir tedavi olanağı sunabileceği belirtilmiştir (Tablo 15.1). Tedaviye yanıt veren hastalarda günlük dozun azaltılabileceği, ihtiyaca göre gereken dozda kullanımına devam edilebileceği ve akut faz yanıtının takibinde CRP'nin kullanılabileceği önerilmiştir<sup>[36]</sup>. COVID-19 geçiren hastaların tedavisinde kullanımı sırasında karaciğer enzimlerinde yükselme, bakteriyemi ve tromboembolik olayların geliştiği bildirilmiştir (41, 45).

## DİĞER ANTİSİTOKİN TEDAVİLER

### Kanakinumab

IL-1 $\beta$ 'ya karşı bir insan anti-IL-1 $\beta$  monoklonal antikoru olan kanakinumab da ağır COVID-19'da denenmiştir. Monteagudo ve arkadaşları, kanakinumabın tosilizumab ile benzer etkilere sahip olduğunu gözlemlemişlerdir (46). 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 yetmezliği azalma görüldüğü rapor edilmiştir (Tablo 15.1) (47). 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 15.1) (48).

### 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 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. Giamarellos-Bourboulis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada COVID-19 hastalarının serum TNF- $\alpha$  düzeylerini hastalığın üç farklı immünolojik evresinde değerlendirmişler ve TNF- $\alpha$  konsantrasyonunda bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir (26).

Başka bir çalışmada TNF- $\alpha$  serum konsantrasyonunun ağır COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (49). Anti-TNF tedavisinin yüksek risk grubunda olan ve COVID-19 geçiren yaşlı hastalarda kullanılabileceği speküle edilmiştir (50). 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 immünmodülatör tedavinin COVID-19'da ortaya çıkan aşırı immün cevabı etkileyerek hastalığının şiddetini azalttığı düşünülmüştür (Tablo 1) (51). Başka bir olgu sunumunda spondiloartrit nedeniyle düzenli olarak etanersept (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- $\alpha$  inhibitörü tedavisi almanın ağır COVID-19 kliniğine neden olmadığı gözlenmiştir (52). Ülseratif kolit nedeniyle infliximab 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 (53). Stallmach ve arkadaşları, infliximab 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) (54). 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 (55).

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 altısında infliximab, ikisinde adalimumab diğer hastalarda ise vedolizumab, ustekinumab, steroid, guselkumab ve mesalimine kullanılmıştır. Bu hastalarda yoğun bakım ihtiyacı ve ölüm gözlenmemiştir (56). 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 15.1) (57).

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 (58). 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 15.1) (59).

#### **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 (60). Bu yazıda belirtilen çalışmalarda, COVID-19 geçiren hastalarında anti-sitokin monoklonal antikoları 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 15.1).**

**Anti-IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  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 15.2). Antisitokin tedavi için genel öneriler Tablo 15.3 de özetlenmiştir.**

**Tablo 15.1.** COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı monoklonal anti-sitokin antikorlar.

Etkin Madde / Etki mekanizması / Tahmini yarılanma ömrü*	Biyolojik Doz (Başlangıç-İdame) ve verilme yolu
Tosilizumab / IL-6 reseptörü monoklonal antikoru / 7-14 gün	<p>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)</p> <p>2.) Vücut ağırlığı &lt;80 kg için 400 mg veya vücut ağırlığı &gt;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)</p> <p>3.) Ortanca toplam doz 600 mg (çeyrekler arası aralık [CAA], 600–800 mg) (18)</p> <p>4.) Başlangıçta 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz infüzyon ve 12 saat sonra ikinci bir infüzyon (19)</p> <p>5.) İntravenöz yolla 8 mg/kg veya subkutan yolla 324 mg (intravenöz 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)</p> <p>6.) Tek doz tosilizumab 8 mg/kg (maksimum 800 mg) intravenöz infüzyon (23)</p> <p>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)</p>

Anakinra / Rekombinant IL-1 reseptör antagonisti / 3-28 saat	<p>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)</p> <p>2.) 14 gün boyunca günlük 400 mg intravenöz infüzyon (39)</p> <p>3.) 5 mg/kg, günde iki kez 1 saatten fazla intravenöz infüzyon (41)</p> <p>4.) 100 mg/doz, günde iki kez 3 gün boyunca, 6 saatte bir 100 mg subkutan yolla (42)</p> <p>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)</p>
Kanakinumab / Anti-IL1-β monoklonal antikoru / Ortanca 26 gün	<p>1.) 300 mg / 600 mg subkutan yolla (47)</p> <p>2.) 300 mg, tek doz, subkutan yolla (48)</p>
İnfliximab / Kimerik (insan/fare) monoklonal IgG1 antikoru / 8-10 gün	<p>1.) Haftada bir, 40 mg subkutan yolla (54)</p>
Adalimumab / Rekombinant anti TNF-α monoklonal IgG1 antikoru / 10-13 gün	<p>1.) Haftada bir, 40 mg subkutan yolla (51, 57)</p> <p>2.) İki haftada bir, 40 mg subkutan yolla (59)</p>

\*Yarılanma ömürleri verilmiş dozuna ve miktarına göre değişiklik gösterebilir

**Tablo 15.2.** 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 nötrofili
6. Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) bozulma
7. Hipofibrinojenemi (geç dönemde görülebilir)
8. Trigliserid artışı ve organomegali (gelişmeyebilir)
9. Eşlik eden sekonder enfeksiyonunun olmadığı gösterilmesi (kültürlerde üreme olmaması ve prokalsitonin düzeyinin normal olmasıyla)



**Tablo 15.3.** 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 Oct;75(10):2503-2541.
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*. 2020 Jul 14;10.1111/all.14496.
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 Dec;80(18):1929-1946.
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, Beccioli 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 Dec;6(2):215-231.
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. *Authorea*. 2020 October 08.
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*. 2020 Sep 12.
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 Dec;101:290-297.
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*. 2020 Sep 23:S1198-743X(20)30573-5.
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*. 2020 Sep 30:S0091-6749(20)31329-4.
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. 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.* 2020 Oct 20:e206820.
23. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2333-2344.
24. 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.
25. 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 Aug;190(4):525-528.
26. 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.
27. Mazzone 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.
28. Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-61.
29. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr.* 2020;224:24-9.
30. Balasubramanian S, Nagendran TM, Ramachandran B, et al. Hyper-inflammatory Syndrome in a Child With COVID-19 Treated Successfully With Intravenous Immunoglobulin and Tocilizumab. *Indian Pediatr.* 2020;57:681-3.
31. Patel PA, Chandrakasan S, Mickells GE, et al. Severe Pediatric COVID-19 Presenting With Respiratory Failure and Severe Thrombocytopenia. *Pediatrics.* 2020 Jul;146(1):e20201437.
32. WHO. 2020. Clinical management of COVID-19: interim guidance. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
33. NIH. 2020. Immunomodulators Under Evaluation for the Treatment of COVID-19 Last Updated: November 3, 2020 <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/>.
34. Chinese NHCNAoT. 2020. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). <https://covid19.alliancebrh.com/covid19en/c100036/202004/7983d6f5725c42dabc761c010589cd21/files/1e280b83a7ee49caa5b0253e017f9055.pdf>.
35. Government of India Ministry of Health and Family Welfare Directorate General of Health Services I. 2020. CLINICAL MANAGEMENT PROTOCOL: COVID-19 (Version 4 5 03.07.20) <https://www.mohfw.gov.in/pdf/UpdatedClinicalManagementProtocolforCOVID19dated03072020.pdf>.
36. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2020. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, 07 Kasım 2020, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>.
37. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
38. Petrak RM, Skorodin NC, Van Hise NW, et al. Tocilizumab as a Therapeutic Agent for Critically Ill Patients Infected with SARS-CoV-2. *Clin Transl Sci.* 2020 Sep 12.
39. 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.
40. 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 Aug 2;10.1002/art.41469.
41. 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.
42. 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 Dec;115:102537.
43. 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.

44. 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 Aug 11;117(32): 18951-3.
45. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e393-e400.
46. 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
47. 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 Oct;43(10):1055-1063.
48. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e457-ee8.
49. 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.
50. 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.
51. 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 Aug 15;9(3):42.
52. 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
53. 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.
54. 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 Jul 17;24(1):444.
55. Brenner EJ UR, Colombel JF, Kappelman MD. SECURE-IBD Database Public Data Update. 2020. covidibd.org.
56. 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.
57. Tursi A, Angarano G, Monno L, et al. COVID-19 infection in Crohn's disease under treatment with adalimumab. *Gut*. 2020;69:1364-5.
58. 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.
59. 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.
60. Harrison C. Focus shifts to antibody cocktails for COVID-19 cytokine storm. *Nat Biotechnol*. 2020;38:905-8.

## 16. COVID-19 profilaksisinde ve tedavisinde virüse spesifik monoklonal antikorlar

Prof. Dr. Barbaros Oral

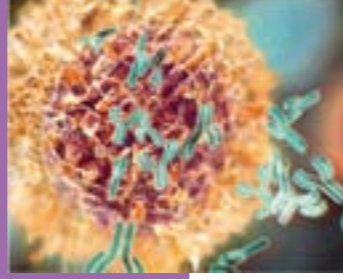
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

İmmünoloji Anabilim Dalı, Nilüfer/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 profilaksisinde ve tedavisinde virüse spesifik monoklonal antikorlar

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 enfeksiyonlarda bağışıklık yanıtının 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 antikorlara 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 önemli bir pasif bağışıklama yoluyla koruma ve tedavi seçeneği olma özelliğini 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 affinite 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 sınıflandırılabilir: (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 S proteinin S1 alt ünitesinde yer alan reseptör bağlayan domenin (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 ACE2 reseptörü ile etkileşme yeteneğini etkilemese de gelişen antikorların virüsü nötralize etme kapasitesinde farklılıklar olmaktadır (11-13). Nitekim iki virüse ait epitoplarının bilişimsel tabanlı analizi, SARS-Cov-2 dikenine ait epitopların %85,3'ünün SARS-CoV'unkinden değişik olduğunu göstermiştir (14). Bugüne kadar, yapılan çalışmalar bugüne kadar SARS-CoV'a karşı geliştirilen yaklaşık 25 farklı monoklonal antikordan sadece birkaç ta-

nesinin (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 antikolar üzerine de araştırmalar sürdürülmektedir. Bunlardan birinde, geliştirilen SARS-Cov-2 RBD'sine özgül monoklonal antikoların oldukça güçlü bir nötralizan özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (15). Ancak, bu antikoların 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).

Bu antikolarla ilgili klinik çalışmalar bu antikoların profilaktik olarak veya tedavi amacıyla kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koyacaktır.

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

Öncelikle bu antikolar 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 antikoların belli bir yarı ömre sahip olması nedeniyle haftalar veya aylar içinde azalır. Aşılar ise uygulamadan sonra koruyucu bağışıklığın sağlanabilmesi için birkaç hafta beklemek gerekmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte hastaları tedavi etmek yanında şüpheli temasların 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.

### **Monoklonal antikolar, antikora bağımlı alevlenmeye (ABA) sebep olabilir mi?**

Antikora Bağımlı Alevlenme (ABA) antikor temelli tedaviler veya aşılar uygulamaya sokulmadan önce göz önünde bulundurulması gereken önemli bir durumdur. Bazı durumlarda virüse özgü antikolar, bağışıklık sistemi hücrelerinin (özellikle monosit/makrofajlar) yüzeyindeki Fc reseptörleri veya kompleman reseptörlerine sırasıyla çapraz bağlayan viral antikoların (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 (18). Ayrıca, virüs için ek giriş yolları sağlayarak virüsün farklı hücrelere tropizm göstermesine yola açar ve patojenitesini artırır. ABA gelişmesini etkileyen başlıca faktörler antikorun özgüllüğü, konsantrasyonu, afinitesi ve hangi izotopta olduğudur. RBD'ye yüksek afinite gösteren tasarlanmış antikoların ABA'ya yol açma olasılığının çok düşük olduğu iddia edilmektedir (19).

Bu tasarımlarda antikorun Fc kısmının Fcg 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.

### **Monoklonal antikolar pahalı mı?**

Monoklonal antikoların 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 üretilmesiyle fiyatları düşebilmektedir. 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.

### **Kaynaklar**

1. Oral HB, Ozakin C, Akdiş CA. Back to the future: antibody-based strategies for the treatment of infectious diseases. *Mol Biotechnol.* 2002 Jul;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.* 2020 Jul 30.
3. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, 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 [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Allergy.* 2020;10.1111/all.14429.
4. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975 Aug 7;256(5517):495-7.
5. Milstein C. From the structure of antibodies to the diversification of the immune response. *EMBO J.* 1985 May;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 Mar;143(3):e20182308.
7. Beigel JH. Polyclonal and monoclonal antibodies for the treatment of influenza. *Curr Opin Infect Dis.* 2018 Dec;31(6):527-534.

8. Owji H, Negahdaripour M, Hajighahramani N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020 Aug 21;88:106924.
9. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-374.
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263.
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 Feb 17;9(1):382-385.
12. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.
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 May 8;368(6491):630-633.
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 May;17(5):536-538.
15. Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature.* 2020 Aug;584(7819):115-119.
16. Wu Y, Wang F, Shen C, et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *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 Jul 9;182(1):73-84.
18. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol.* 2020 Oct;5(10):1185-1191.
19. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):339-341.
20. Eroshenko N, Gill T, Keaveney MK, et al. Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures. *Nat Biotechnol.* 2020 Jul;38(7):789-791.

## 17. COVID-19'da antikoagulan tedavi

**Prof. Dr. Emel Eryüksel**

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul*

*dreryuksel@gmail.com*

**Prof. Dr. Sait Karakurt**

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi*

*Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul*

*saitkarakurt@hotmail.com*



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

**Hiperkoagüle durum:** Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) koagülasyon artışı ile ilişkilidir. Otopsi çalışmalarında COVID-19 hastalarının akciğerlerinde şiddetli endotel hasarı, alveolar kapiller mikrotrombüsler, makroemboliler ve artmış yeni damar büyümesi görülmüştür. Bu anormallikler diğer viral enfeksiyonlardakinden çok daha şiddetlidir.

**Tromboz riski:** Tromboz riski, hastalığın ağırlığı ile orantılı olarak artmaktadır. Pulmoner mikrovasküler tromboz, pulmoner emboli, inme, miyokard infarktüsü ve arteriyel trombotik olaylar için riskin arttığı düşünülmektedir.

**Laboratuvar testleri:** COVID-19 için hastaneye başvuran tüm hastalarda trombosit sayısı, PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer ölçümünü içeren testler yapılmalıdır. Testlerin tekrarı, hastanın klinik durumuna göre yapılır. Ayakta tedavi edilen hastalarda, pıhtılaşma testi yapılması gerekmez. Bu testlerin temel amacı, hastalığın ciddiyetine karar vermek için kullanılacak prognostik bilgileri elde etmektir.

**Görüntüleme:** Görüntüleme çalışmaları, genel durumu uygun hastada, tromboz şüphesi varlığında trombozun gösterilmesi için yapılabilir.

**Tedavi:** Tedavi yada profilaksi verilip verilmeyeceğine hastalığın ağırlık derecesine göre karar verilir. Ayaktan izlem önerilen hastalarda ek risk faktörü yoksa (obezite, immobilizasyon, aktif kanser, yeni geçirilmiş major cerrahi, major travma) profilaksi önerilmez. Serviste yatışı gereken hastalarda; profilaktik dozda antikoagülasyon önerilir. Yoğun bakımda izlem gereken hastada ise tedavi dozunda ya da ara doz antikoagülasyon önerilmektedir. Trombolitik tedavi kanıtli durumlar dışında (ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü, akut iskemik inme, hemodinamik şoka neden olan masif pulmoner emboli) önerilmemektedir. Tüm hasta gruplarında antikoagülasyon öncesi kanama için risk skor değerlendirilmesi yapılmalıdır.

### **Bu dökümanda COVID-19'da profilaktik antikoagülan tedavi yönetimine yönelik hangi kılavuzlar benimsenmiştir?**

COVID-19'da hiperkoagülasyon prognozu olumsuz yönde etkilemekte gibi görünse de, standart endikasyonların ötesine geçen müdahaleleri destekleyecek yüksek kalitede çalışmalar bulunmamaktadır.

COVID-19 hastalarında koagülopati yönetimini ele alan yedi önemli dernek önerisi ve kılavuz mevcuttur: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) (1), Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH-IG) (2), American Society of Hematology (ASH) (3, 4), American College of Chest Physicians (ACCP) (5), ISTH Bilimsel ve Standardizasyon Komitesi (SCC-ISTH) (6), Antikoagülasyon Forumu (ACF) (7) ve American College of Cardiology (ACC) (8). Bu öneriler ve kılavuzlar, kritik COVID-19 hastalarında antikoagülasyona odaklandıkları için özellikle gözden geçirilmek üzere seçilmiştir. ISTH ara kılavuzu, COVID-19 hastalarının hastaneye kabul sırasında risk sınıflandırması ve laboratuvar parametrelerine dayalı koagülopatinin yönetimi konusunda rehberlik sağlaması açısından bilgiler içerir. Alternatif olarak, ACF, ASH, CDC, ACCP, ACC ve SCC-ISTH, hastane içi ve taburculuk sonrası venöz tromboembolinin (VTE)'nin önlenmesi, tedavisi ve izlenmesi konusunda rehberlik sağlar. Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığı, pandeminin başlangıcından itibaren aralıklı olarak COVID-19 ilişkili koagülopati yönetimi ile ilgili önerileri içeren rehberler yayınlamıştır. Bu yazıda, SB nin 2 Kasım 2020 de yayınladığı önerilere yer verilmiştir (9).

### **Hangi hastaya profilaktik antikoagülan verilir?**

Sadece hastaneye ve/veya yoğun bakıma yatışı gerekli olan hastaya profilaktik doz antikoagülasyon önerilir. Ayrıca, COVID-19 nedeniyle hastaneye yattıktan sonra taburcu olan hastalara da profilaksi önerilir.

### **Asemptomatik ve hafif enfeksiyonu olan ayaktan izlenen hastalarda profilaktik antikoagülasyon gerekli midir?**

*COVID-19'lu ayaktan takip edilen hastalarda, kanama testlerinin ölçümü yapıp yapılmaması gerekliliği ve tromboprofilaksiye yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim önerimiz; Ayaktan hastalarda tromboprofilaksi, COVID-19 tanısı alıp, özellikle geçirilmiş VTE, geçirilmiş cerrahi veya travma öyküsü olan veya immobilizasyon ve aktif kanser gibi COVID-19 dışı trombotik risk faktörleri olan hastalarda uygun olabileceği yönündedir. Hastalığın başlangıcından itibaren diğer risk faktörleri ve kanama riski göz önünde bulundurularak hasta özelinde karar verilmelidir.*

### **Profilaktik antikoagülasyon dozunu belirlemek için biyobelirteç düzeyinin kullanılması ve takibi gerekli midir?**

Yukarıda belirtilen rehberlerin hiçbirisi, antikoagülasyon dozuna rehberlik etmek için biyobelirteçlerin günlük izlenmesini önermemektedir. ACF, antikoagülasyon yönetimine rehberlik etmek için D-dimer düzeylerinin klinik araştırmalar dışında kullanılmaması gerektiğini belirtir (7). Benzer şekilde SCC-ISTH, D-dimer seviyelerinin antikoagülasyon rejimlerini yönlendirmek için kullanılmaması gerektiğini belirtir (6). ACC, hastanın takip sürecinde D-dimer > 2 kat ( normal değer 2 katı) olan hastanın VTE için yüksek riskli olduğunu ve düşük kanama riski olan hastalarda uzun süreli profilaksinin (45 güne kadar) düşünülmesini önermektedir (8).

T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinde ise (9); COVID-19'lu hastalarda D-dimer'in bir koagülopati belirtisi olarak mortalite ile ilişkili olduğundan bahsedilmiş ancak CDC (1) rehberine atıfta bulunularak D dimer seviyesinin tedavi yönlendirilmesinde kullanılmayacağı belirtilmiştir. SB rehberinde, D-dimer seviyesi normalden >2 kat yüksek ise hastada tromboembolik olay riskinin artması nedeniyle ACC (8) rehberindeki öneriye benzer olarak antikoagülan profilaksinin 45 güne uzatılması önerilmektedir.

*Bizim önerimiz, D-dimer düzeyinin antikoagülasyon dozunu belirlemek için kullanılmaması yönündedir.*

### **Profilaktik ya da terapötik antikoagülasyon için tercih edilen ilaçlar hangileridir?**

Çoğu dernek ve rehber, sağlık çalışanlarının virus temasını azaltabilmek için günde bir kez profilaktik antikoagülan kullanılmasını önermektedir.

CDC (1), ACF (7) ve SCC-ISTH (6), kısa yarı ömürleri ve oral antikoagülanlara kıyasla daha az ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) veya standart heparini (SH)'ni önermektedir.

SCC, DMAH'nin, SH'ne göre daha az oranda heparine bağlı trombositopeniye neden olduğu bilindiği için bunun bir avantaj olduğunu özellikle belirtmektedir. Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri, farmakodinamik etkileri, böbrek ve karaciğer fonksiyon anormallikleri, daha uzun yarı ömürleri, maliyet etkileri nedeniyle rehberlerin hiçbiri doğrudan oral antikoagülanların rutin kullanımını önermemektedir.

ACF (7) ve ACCP (5) personel maruziyetini ve laboratuvar izlem gerekliliğini azaltmak için genellikle SH yerine DMAH'ni tercih eder. ACCP (5) ayrıca fondaparinux'u SH'ne tercih eder ve yüksek kanama riski olan, böbrek yetmezliği olan veya acil prosedürlere ihtiyaç duyan hastalarda SH'nin tercih edilebileceğinden bahseder.

Benzer şekilde, ACF (7), böbrek yetmezliği veya kreatinin klirensi <15-30 mL/dak olan hastalarda DMAH yerine SH'yi önermektedir. ASH (3,4), DMAH veya SH'nin, potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri ve daha kısa yarı ömürleri nedeniyle oral antikoagülanlara göre tercih edildiğinden bahseder. ACC (8), ilaç rejiminin komorbiditelere bağlı olarak değiştirilebileceğinden bahseder.

SH ile terapötik düzeyde PTT elde etmek için zaman ve kan tetkiki ile takip gereksinimi olması sağlık çalışanlarının virüs maruziyetlerini artırabilir bu nedenle olası bir girişimsel işleme ihtiyaç duymayan hastalarda DMAH tercih edilebilir.

T.C. Sağlık Bakanlığı (9) rehberinde, tromboz profilaksisinde DMAH kullanımı standart heparine tercih edilerek önerilmektedir (DMAH 1x1, standart heparin 3x1). Profilakside oral antikoagülan rutin önerilmemektedir. Çünkü ilaç etkileşimi, böbrek ve karaciğer işlev kusuru ile farmakodinamik etkilenmesi, uzun yarı ömür, maliyet, ve etkisinin geri döndürülmesi için gerekli etken maddelerin her hastanede bulunmaması gerekçe olarak gösterilmektedir.

*Bizim önerimiz antikoagülasyon için kontrendikasyon olmayan olgularda DMAH'ın ilk seçenek tedavi olarak kullanılması yönündedir.*

DMAH'in ayrıca glikokaliksi dökülmeden koruyarak endoteli iyileştirdiği, antiinflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri olduğu gösterilmiştir. DMAH için özel bir tercih önerimiz yoktur. Rehberlerde DMAH olarak Enoksaparin'in önerilmesi, gözlemsel çalışmalarda enoksaparin alan hastalarda mortalitenin azalmış olması nedeniyledir. DMAH'lerin etkinliklerinin bu hasta grubunda karşılaştırıldığı bir çalışma şu an için yoktur.

### **Profilaktik antikoagülasyon dozu nasıl belirlenir?**

Yukarıda adı geçen kılavuzların hiçbiri **trombotik komplikasyonların önlenmesi için rutin terapötik dozda antikoagülasyon önermemektedir.**

Öte yandan **yoğun bakımda takip edilen hastalar için (günde iki kez enoksaparin 40 mg veya günde üç kez 7500 birim / doz heparin)** antikoagülasyon tavsiye edilirken, **hastanede yatan kritik olmayan diğer tüm hastalar için standart doz antikoagülan profilaksisi (Enoksaparin 1x40mg/gün sc)** önerilmektedir (7). ISTH-IG (2), ASH (3,4) ve ACCP (5) kritik hastalarda DMAH kullanılmasını önerir. SCC-ISTH, orta düzey DMAH dozunun (Enoksaparin 40mg 2x1 sc) yüksek riskli kritik hastalarda ve kritik hastalığı olmayan hastanede yatan hastalarda düşünülebileceğinden bahseder. SCC-ISTH ayrıca spesifik olarak antikoagülasyon rejimlerinin aşırı vücut ağırlığı (obez ise dozda %50 artış), şiddetli trombositopeni veya kötüleşen böbrek fonksiyonuna göre modifiye edilebileceğinden bahseder.

*T.C.Sağlık Bakanlığı [9] rehberinde, ağır dereceli olmayan COVID-19 hastalarında, BMI <40kg/m2 ise: Enoksaparin 40mg/gün sc; BMI > 40/kg/m2 Enoksaparin 40mg 2x1 sc olarak önerilmektedir. CrCl < 30ml/dk olan hastalarda, enoksaparin kullanılması önerilmez. Standart heparin önerilir (5000 U sc 2x1 veya 3 x1). Ağır dereceli COVID-19 hastalarında: CrCl> 30 ml/dk ise enoksaparin 40mg 2x1 sc, veya standart heparin 7500 U/; 3x1 dozunda önerilir. Bizim önerimiz de SB önerileri ile benzer şekildedir. Hastalara antikoagülasyon başlanırken mutlaka kanama risk skorları hesaplanarak karar verilmelidir.*



### Kanama risk skoru nasıl hesaplanır?

Kanama riskini değerlendirmek için Wells ve arkadaşlarının geliştirdiği indeks kullanılabilir (Tablo17.1 ) (10).

**Tablo 17.1** Wells kanama skoru:

Yaş >65 olması, gastrointestinal kanama öyküsü, felç öyküsü, aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının varlığı 1 er puan olarak hesaplanır.

- Hematokrit < %30
- Kreatinin >1.5 mg/dL
- Diabetes mellitus
- Yakın zaman içinde akut miyokard infarktüsü

Düşük risk: 0 Puan Orta risk: 1-2 puan Yüksek risk: ≥ 3 puan olan hastalar için risk tahmininde kullanılır.

### Terapötik antikoagülasyon ne zaman önerilir?

CDC (1), ACCP (5) ve ACF (7), **tromboembolik bir olay veya yüksek bir tromboembolik olay şüphesi olduğu durumlar dışında terapötik dozda antikoagülasyonu önermemektedir.** ASH (3,4,6) terapötik doz antikoagülasyonun, randomize çalışmalar mevcut olana kadar birincil koruma için düşünülmemesini önerirken, **terapötik antikoagülasyonun (yani, standart veya orta yoğunluktan terapötik yoğunluğa geçiş) doğrulanmış VTE'si olmayan ancak kötüleşen pulmoner tutulumu olan veya ARDS'si olan hastalarda düşünülebileceğini belirtmektedir (6).**

ASH ayrıca, profilaktik antikoagülasyonda tekrarlayan kateter trombozu ve ekstrakorporeal devreleri olan hastalarda, hastanın antikoagülasyon rejiminin yoğunluğunu artırmanın (örneğin enoksaparin 40mg 1x1 sc dan enoksaparin 40mg 2x1 sc doza, yada enoksaparin 40mg 2x1 sc alan hastada enoksaparin 60mg 2x1 sc) veya antikoagülanları değiştirmenin makul olduğunu belirtmektedir (4,6). Benzer şekilde, ACCP, terapötik DMAH antikoagülasyonuna rağmen rekürren VTE'si olan hastalarda DMAH dozunun % 25-30 oranında artırılmasını önermektedir [5]. CDC özellikle kateter trombozu veya ekstrakorporeal filtreler olan hastaların, COVID-19 olmayan hastalarda kullanılan standart kurumsal protokollere göre tedavi edilmesi gerektiğini belirtmektedir (1).

T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinde, tromboembolik bir komplikasyon saptanması ya da çok yüksek olasılıkla tromboembolik komplikasyon durumu var ancak görüntüleme yapılamadığından net ortaya konulamaması; örneğin ani ciddi solunum sıkıntısı gelişen olgularda pulmoner emboli düşünülmesi ve standart antikoagülasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda standart dozdan orta doza geçilmesi veya tedavi dozunda antikoagülasyon önerilmektedir (9).

**Önerimiz; tromboembolik bir olayın gösterilmesi ya da yüksek klinik olasılık durumunda görüntülemenin yapılamadığı durumlarda hastaya terapötik dozda antikoagülasyon uygulanmasıdır. Ayrıca standart antikoagülasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda standart dozdan orta doza geçilmesi veya tedavi dozunda antikoagülasyonu önermekteyiz.**

### Terapötik antikoagülasyon süresi

ACF (7), trombüs için antikoagülasyona başlanan ancak doğrulama için görüntüleme yapılamayan hastalar için en az 3 aylık bir antikoagülasyon tedavisi önermektedir. ACF (7) ayrıca ilk 3 aylık sürenin ötesinde antikoagülasyonun uzunluğunu belirlemek için standart antikoagülasyon kılavuzlarının kullanılmasını önermektedir. ACF (7), en az 3 aylık tedavinin istisnasının, yakın zamanda kanaması olan veya yüksek kanama riski olan hastalarda olduğunu belirtmektedir. Ek olarak ACF, tahmin edilen teşhisten sonraki birkaç gün içinde doğrulayıcı görüntüleme yapılamazsa, gecikmiş görüntülemenin trombüs varlığını gösteremeyeceğini belirtmektedir. Bu nedenle, minimum 3 aylık ampirik tedaviyi önermektedirler. Benzer şekilde, ACCP (5) ve SCC-ISTH (6), doğrulanmış PE veya proksimal DVT'si olan hastalarda minimum 3 aylık antikoagülasyon önermektedir. ISTH-IG (2), ASH (3,4), ACC (8) ve CDC (1), terapötik antikoagülasyonun süresi ile ilgili herhangi bir öneriden bahsetmez.

**Bizim önerimiz; terapötik antikoagülasyon nedeni, yüksek şüpheli ya da gösterilmiş tromboembolik olay ise en az 3 ay süre ile hastanın terapötik dozda antikoagüle edilmesidir. Sürenin uzatılıp uzatılmayacağına ek risk varlığı ve kanama risk skorlarına göre karar verilir.**

**Hasta, yoğun bakım yatışı sırasında hastalık ciddiyeti ya da kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu nedeni ile terapötik dozda antikoagülasyon almış ise taburculuk sonrası profilaktik dozda antikoagülasyona 45 gün devam edilmesini önermekteyiz. Süre ek risk faktörleri varlığı (obezite, immobilizasyon, yakında geçirilmiş cerrahi, aktif kanser, travma) durumunda, kanama risk skorları hesaplanarak yarar zarar oranı gözetilerek uzatılabilir.**

### Antikoagülasyon ne zaman durdurulmalıdır?

Kılavuzların çoğu (ISTH-IG, ACF, CDC ve ASH), aktif olarak kanayan veya ciddi şekilde trombositopenik olan hastalarda antikoagülasyonun durdurulmasını önerir. Trombosit sayısı 25.000/mm<sup>3</sup>'nin ve fibrinojen 0.5 g/L altına düştüğünde profilaktik antikoagülasyona, trombosit sayısı 30000-50000/mm<sup>3</sup>'nin ve fibrinojen 1 g/L altına düştüğünde terapötik antikoagülasyona ara verilmesi önerilmektedir (Tablo.17.2.). T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinin[9] önerileri de yukarıdaki öneriler ile aynı doğrultudadır. ISTH-IG (2), ACF (7) ve ASH (3,4), anormal PT veya PTT'nin tromboprofilaksi için bir kontrendikasyon olmadığını belirtmektedir.

### Taburculuktan sonra antikoagülasyon gerekliliği var mıdır? Kimlere? Hangi dozda? Ne kadar süre?

CDC (1) ve ACF (7), hastaneden taburcu edilen hastalar için profilaktik antikoagülasyonun rutin kullanımını önermez. Bununla birlikte, ASH (7) ve SCC-ISTH (6), VTE için yüksek risk (obezite, aktif kanser, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi ya da travma, immobilizasyon) ve düşük kanama riski (kanama risk skoru düşük hastalar) olan hastalarda taburculuk sonrası profilaktik antikoagülasyon rejimlerinin (rivaroksaban ve betriksaban) düşünülebileceğini belirtmektedir. Benzer şekilde, ACCP (5), trombo emboli riski yüksek kanama riski düşük hastalarda, antikoagülasyonun düşünülebileceğinden bahseder.

ACF (7) tarafından önerilen antikoagülasyon süresi, rivaroksaban için 31-39 gün, betrixaban için 35-42 gün ve **enoksaparin için 6-14 gün** olan klinik çalışmalarda kullanılan zamanlamaya dayanmaktadır. SCC-ISTH (6), minimum 14 gün ve 30 güne kadar bir süre önermektedir. ACC (8), VTE için yüksek riskli (yani D-dimer > 2 kat, azalmış hareketlilik, aktif kanser) ve düşük kanama riski olan hastalarda 45 güne kadar DMAH veya direkt oral antikoagülanlar

ile uzatılmış profilaksi düşünmenin makul olduğunu belirtmektedir. Alternatif olarak ASH (3,4), aspirinin ortopedik cerrahiden sonra düşük riskli hastalarda VTE profilaksisine yönelik çalışmalara dayanarak düşünülebileceğinden bahsetmektedir. SCC-ISTH (6) haricinde diğer kılavuz ve önerilerin hiçbirinde aspirinden bahsedilmemiştir.

SB rehberinde ise, venöz tromboemboli riski yüksek ve kanama riski düşük hastalarda hastaneden çıkışta antikoagülasyon profilaksisi (rivaroksaban, betriksaban ve enoksaparin) önerilmektedir. Yüksek riskli hastalar için (D-dimer >X 2, hareketsiz, aktif kanseri var) süre 45 gün, düşük riskli hastalar için ise rivaroksaban 31-39 gün, betriksaban 35-42 gün ve enoksaparin 14-30 gün olarak önerilmektedir.

**Bizim önerimiz; taburculuk sonrası profilaksi süresinin 15 gün olarak planlanması, sonrasında poliklinik kontrolü ile sürenin ikinci kısmına karar verilmesidir. Hastanın taburculuk sırasında D-dimer düzeyi normalin 2 katından yüksek, immobil, aktif kanser, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi ya da travma ya da obezite gibi bir risk faktörü var ya da d-dimer kontrolünde başka nedenle açıklanamayan yükseliş var ise kanama risk skorları da göz önünde tutularak sürenin risk faktörleri ortadan kalkana dek uzatılmasıdır.**

### PCR pozitif ama henüz akciğer semptomları olmayan veya bilgisayarlı toraks tomografisi normal, D-dimer normal olan, hastaneye yatırılmayan yaşlı hastalarda DMAH e ihtiyaç var mıdır?

PCR pozitif, D-dimer negatif olan asemptomatik ileri yaş grubunda koruyucu heparin verilmesine gerek yoktur. Takip sırasında semptomatik olursa düşünülebilir. Bu yaş grubunun antikoagülasyona ikincil kanama riski en yüksek olan yaş dilimi olduğu bilinmektedir. NIH rehberine göre hastaneye yatırılmayan hastalarda antikoagülasyon başlanması önerilmemektedir (AIII kanıt düzeyi; güçlü öneri, uzman görüşü) (11). ISTH rehberi de sadece hastaneye yatırılan hastalara antikoagülasyon önermektedir (2).

**Tablo.17.2.** Antikoagülasyonun durdurulması gereken laboratuvar değerleri.

Antikoagülasyon Sonlandırma	Profilaktik Doz Sonlandırma	Terapötik Doz Sonlandırma
Trombosit Sayısı	< 25× 10 <sup>9</sup> /L	<30-50× 10 <sup>9</sup> /L
Fibrinojen düzeyi	<0.5g/L	<1.0g/L

## Kaynaklar

1. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Accessed 25 May 2020).
2. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5): 1023–6.
3. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. June 23, 2020 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation> (Accessed 25 June 2020).
4. American Society of Hematology. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. June 23, 2020 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy> (Accessed 25 June 2020).
5. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143–63.
6. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859–65.
7. 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.
8. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. 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.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi. Güncellenme Tarihi 07 Kasım 2020.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98.
11. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed 2020 October).

## 18. COVID-19’da yoğun bakım solunum yetmezliği tedavileri ve girişimleri

Prof. Dr. Emel Eryüksel

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul

[dreryuksel@gmail.com](mailto:dreryuksel@gmail.com)

Prof. Dr. Sait Karakurt

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul

[saitkarakurt@hotmail.com](mailto:saitkarakurt@hotmail.com)



### Hangi COVID-19 hastaları yoğun bakımda takip edilmelidir?

Yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilmeden önce kötüleşen COVID-19 hastaları ile ilgili önerilen tedavi yöntemleri; düşük akımlı ve yüksek akımlı sistemlerle oksijenizasyon, noninvasiv ventilasyon ve nebulize ilaçların uygulanması olarak sınıflandırılabilir. Progresif semptomlar geliştiren hastaların invaziv girişimler ile yakından monitorize izlem gerekliliği ortaya çıktığında, hemodinamik ve solunumsal destek gereksiniminin doğması ya da bu desteklerin artırılması gerektiğinde YBÜ’de izlemleri gerekir.

### Solunumsal destek nasıl sağlanır?

Solunum desteği düşük ve yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavileri ve mekanik ventilatörlerle sağlanan pozitif basınç desteği ile sağlanır. Mekanik ventilator endikasyonu konulduğunda öncelikle noninvasiv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanmalı, NIMV kontrendike ise invazif mekanik ventilasyon (IMV) desteği verilmelidir.

### Düşük Akımlı Oksijen Tedavisi

**Solunum desteğinde amaç solunum işinin azaltılması ve hipokseminin engellenmesidir. SaO<sub>2</sub> %93’ün altına düştüğünde O<sub>2</sub> tedavisi başlanmalı ve SaO<sub>2</sub>’nin %93 ve üzerinde tutulması amaçlanmalıdır.** Klasik O<sub>2</sub> tedavilerinde nazal kanül ile 6L/dakika’ya kadar O<sub>2</sub> akımıyla en fazla %44 FiO<sub>2</sub> desteği sağlanabilirken, oksijen maskesi ile 6-8 L/dakika O<sub>2</sub> verilerek %60’a kadar FiO<sub>2</sub> değeri elde edilebilir. Rezervuarlı maske ile ise %99 FiO<sub>2</sub> değeri elde etmek mümkündür.

Takipne, interkostal çekilme, supraklaviküler çekilme, paradoksal solunum gibi solunum işinin arttığını gösteren bulguları ortadan kaldıracak, hastanın nefes darlığını en aza indirecek ve SaO<sub>2</sub>'yi %93'ün üzerinde tutacak FiO<sub>2</sub> değeri hedeflenmelidir. Nazal kanül kullanımı sırasında hasta cerrahi maske takmalıdır (1).

Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan ve düşük akımlı oksijen sistemi ile oksijenasyonu sağlanamayan COVID-19 hastalarında, doğrudan entübasyona geçmek yerine öncelikle noninvaziv modalitelerin kullanımı önerilmektedir.

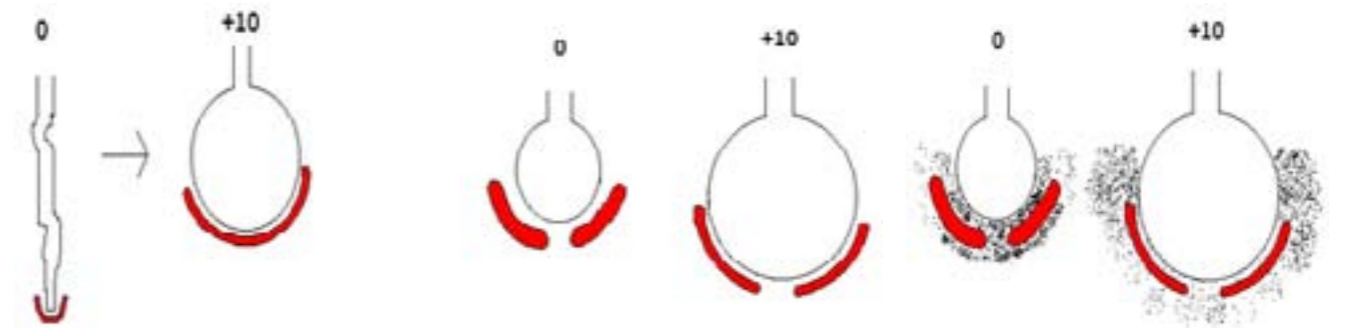
### Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisi

Yeterli oksijenasyona rağmen aşırı solunum eforunun devam etmesi transpulmoner basıncın artmasına neden olarak alveol duvarlarında hasara neden olabilmektedir (P-SILI= Patient Self Inflicted Lung Injury). FiO<sub>2</sub> değeri %60'ın üzerine çıktığında O<sub>2</sub> toksisitesi riski arttığı için pozitif basınçlı ventilasyon kullanarak FiO<sub>2</sub> %60'ın altına düşürülmeye çalışılmalıdır. Yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavi baştan beri ya da bu aşamada kullanılmaya başlanabilir. Yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisi, klasik O<sub>2</sub> tedavileri ile karşılaştırıldığında, ısıtılmış ve nemlendirilmiş O<sub>2</sub> sağlaması, yüksek akım nedeniyle CO<sub>2</sub> birikiminin olmaması, her 10L/dakika akım için 0,5-1 cm H<sub>2</sub>O basınç sağlayabilmesi ve hastanın solunumundaki düzensizlikten etkilenmeyen O<sub>2</sub> sunumunu sağlaması nedenleriyle daha iyi bir O<sub>2</sub> verme sistemidir. Bu tedavi sırasında hasta cerrahi maske takmalıdır (1). Bazı hastaların yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisinin sağladığı pozitif basınçtan daha fazlasına gereksinimi olabilir ancak ilk tercih yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisidir.

Yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisinin etkinliği, 2-4 saatlik uygulamanın sonuna doğru bakılan ROX indeksi (SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>xsolunum sayısı) ile değerlendirilebilir. ROX indeksi >4,88 ise entübasyon riski düşük olduğu, 3,85-4,87 entübasyon riski açısından yakın monitorizasyon gerektiği, 2,85-3,84 yüksek entübasyon riski nedeniyle hastanın YBÜ de takip edilmesi, <2,85 ise entübasyonun düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (2).

### Pozitif Basınçlı Ventilasyon (Continue Positive Airway Pressure(CPAP)/BiLevel Pozitive Airway Pressure (BIPAP))

Pozitif basınçlı ventilasyon kapalı alveolleri açarak, açık alveolleri daha fazla genişleterek ve interstisyum sıvısının alveollerin açılmasına bağlı olarak yanlara itilmesiyle gaz değişim alanının artmasını sağlarlar (Şekil 17.1). Oksijenasyon ve CO<sub>2</sub> atılımı artar. Pozitif basınç endikasyonu olan ve öksürük ile yutma fonksiyonları normal, bilinci açık (hiperkapniye ikincil bilinç bulanıklıkları kontrendikasyon değildir), maske uygulanabilecek hastalarda öncelikle noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ile basınç desteği sağlanmalıdır. Kalp yetersizliği, hiperkapnik KOAH alevlenme, ekstübasyon sonrası hiperkapnik solunum yetersizliği, immünoşpresif hastalarda hipoksemik solunum yetersizliği durumlarında NIMV kanıt IA düzeyinde mortaliteyi azalttığından bu tip hastalıkları da bulunan COVID-19 hastalarında NIMV özellikle düşünülmelidir. CPAP kullanılacak ise 10 cm H<sub>2</sub>O basınç ile başlanabilir. CPAP solunum kaslarının iş yükünün azaltılmasında direkt etkili olmadığından ve ekspirasyonda da yüksek basınç verdiği için BIPAP desteği tercih edilir. BIPAP desteğine inspirasyonda 15 cm H<sub>2</sub>O, ekspirasyonda 5 cm H<sub>2</sub>O basınçlar ile başlanabilir. Maske yüze tam olarak oturmalı ve kaçak oluşmasına izin verilmemelidir. 1-2 saat sonra yapılacak değerlendirmede nefes darlığı azalıyor, solunum iş yükü bulguları (supraklaviküler ve interkostal çekilme, paradoks solunum) düzeliyorsa, takipnede düzelme ya da solunum sayısında azalma ya da SaO<sub>2</sub> de artma ya da FiO<sub>2</sub> de azalma ya da PaCO<sub>2</sub> de azalma ya da pH da artma saptanabiliyorsa tedaviye yanıt alındığı kabul edilebilir. Sonuç olarak günlük pratiğimizde kullandığımız bu parametrelerde iyi ya da kötü yönde %20 değişikliğin anlamlı kabul edilebileceği ve genellikle birkaç kriterin birlikte hareket ettiği klinik deneyimimize dayanarak söylenebilir.



Şekil 17.1: Pozitif basınç ile atelektazilerin açılması, alveollerin genişlemesi ve interstisyum sıvısının yanlara itilmesi ile gaz değişiminin artması (sırasıyla)

Sağlık Bakanlığı rehberinde konvansiyonel yöntemlerle oksijenizasyonun düzeltilemediği durumlarda imkan varsa yüksek akımlı nazal oksijen (HFNC) tedavisine başlanması, akımı artırıp (en fazla 60 L/dk), FiO<sub>2</sub>'nin < %60 olması sağlanacak şekilde oksijen verilmesi, HFNC uygulanan hastanın tıbbi/cerrahi maske takması önerilmektedir. Oksijen tedavisi altında hipoksemisi derinleşen ve solunum sıkıntısı artan (takipne, solunum derinliğinde artış, dispne, ek solunum kaslarının kullanımı, paradoksik solunum, respiratuvar alkaloz) hastalarda mekanik ventilasyonun düşünülmesi, eğer hastanın hemen entübasyon ihtiyacı yok ise, noninvaziv mekanik ventilasyonun (NIMV) mümkünse helmet (miğfer) veya tam yüz maskesi, bunlar mümkün değil ise oro-nazal maske kullanılarak denemesi ve maskenin yüze tam oturması gerektiği belirtilmektedir (3).

Ulusal Sağlık Kurumu (NIH) rehberi konvansiyonel O<sub>2</sub> tedavisine yanıt alınmayan hastalarda öncelikle yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisini önermektedir. NIMV'un ise, entübasyon endikasyonu olmayan hastalarda, yüksek akım O<sub>2</sub> tedavi olanağı da yoksa yakın gözlem altında kullanılabilirliğini belirtmektedir (4).

**TTD COVID-19 görev grubu olarak hipoksemik hastalarda tedaviye yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisi ile başlanması gerektiğini, ancak bu olanak yok ise, konvansiyonel O<sub>2</sub> tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisinin kullanılmasını öneriyoruz. Nazal kanül uygulamalarında hastaya cerrahi maske takılmasının aerosol yayılımını azaltabileceğini düşünüyoruz. Yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisi alanlarda ROX indeksi <2,85 ise hasta daha yakın izlenmeli ve entübasyon düşünülmelidir. NIMV ise yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisi yeterli olmazsa uygulanmalıdır. Kalp yetersizliği, hiperkapnik KOAH alevlenme, ekstübasyon sonrası hiperkapnik solunum yetersizliği, immünosupresif hastalarda hipoksemik solunum yetersizliği durumlarında NIMV kanıt IA düzeyinde mortaliteyi azalttığından bu tip hastalıkları da bulunan COVID-19 hastalarında NIMV'nin özellikle tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak, bu öneriler, belirli bir konumdaki COVID-19 hastalarının vaka yüküne bağlı olarak zamanla değişebilir. HFNC veya NIMV uygulanırsa, etkinlik ve güvenli ventilasyon sağlamak için her bir ile iki saatte bir sık klinik ve arteriyel kan gazı değerlendirmesi ile ilerlemenin dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. NIMV'nin başarısız olduğu durumlarda hasta entübe edilmelidir.**

### Solunum desteğine göre aerosol yayılma hızı nasıldır?

Solunum desteği türlerine göre aerosol yayılma mesafeleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Nazal kanül ile 5L/dakika O<sub>2</sub> verilmesinde aerosol 100 cm'ye kadar yayılabilirken, 60L/dakika akım hızında yüksek akımlı O<sub>2</sub> tedavisinde aerosol yayılımı 33 cm, oronasal maske ile uygulanan 20 cm H<sub>2</sub>O CPAP ile dikkate alınmayacak düzeyde az yayılım, tam yüz maskesi ile uygulanan 18/8 cm H<sub>2</sub>O NIMV ile 98 cm aerosol yayılımı bildirilmektedir. Helmet maske ile 20/10 cm H<sub>2</sub>O basınç ile uygulanan NIMV sırasında oluşabilecek aerosol yayılımının ihmal edilebilecek kadar az olduğu bildirilmektedir (Tablo 17.1) (5). Buna göre, ekspirasyon havasının maksimum yayılım uzaklığı incelendiğinde NIMV uygulamasında klasik O<sub>2</sub> verme yöntemlerine benzer aerosol yayılımının olduğu görülmektedir.

Metod	Maksimum ekspirasyon havası yayılım mesafesi (cm)
Oksijen, nazal kanül, 5L/dakika	100
Oksijen, maske, 4L/dakika	40
Oksijen, venturi maskesi, FiO <sub>2</sub> =%40	33
Oksijen, yeniden solumasız maske, 12L/dakika	<10
CPAP, oronasal maske ile, 20 cm H <sub>2</sub> O	İhmal edilebilir
CPAP, nazal yastık ile	33
Yüksek akımlı Oksijen tedavisi(HFNC), 60L/dakika	17 (yanlardan kaçak varsa 62 cm)
NIV, tam yüz maskesi ile, IPAP 18 cm H <sub>2</sub> O, EPAP 5cm H <sub>2</sub> O	92
NIV, helmet maske ile, sıkı hava yastığı olmadan	
IPAP 20 cm H <sub>2</sub> O, EPAP 10 cm H <sub>2</sub> O	27
NIV, helmet maske ile, sıkı hava yastığı ile	
IPAP 20 cm H <sub>2</sub> O, EPAP 10 cm H <sub>2</sub> O	İhmal edilebilir

FiO<sub>2</sub>: Solunan havadaki O<sub>2</sub> konsantrasyonu, CPAP: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı, NIV: Noninvasiv ventilasyon, IPAP: İnspirasyon Pozitif Havayolu Basıncı, EPAP: Ekspirasyon Pozitif Havayolu Basıncı

Sağlık Bakanlığı rehberi O2 tedavisinin, özellikle yüksek akım oksijen tedavisinin ve NIMV uygulamasının aerosol oluşturma riski nedeni ile mümkünse negatif basınçlı odalarda, yok ise tek kişilik odalarda maksimum kişisel koruyucu ekipman ile uygulanması gerektiğini belirtmektedir (3).

NIH aerosol oluşturan işlemlerin negatif basınçlı odada yapılmasını, olanak yok ise HEPA filtre kullanılmasını, personelin koruyucu ekipman giymesini önermektedir (4).

***Biz de TTD COVID-19 görev grubu olarak hava kaçağı engellenebilirse yüz ya da tam yüz maskesi kullanılabilir, helmet tip maskenin daha güvenli olduğunu ve basınç desteğini hastaya ulaştırmada daha etkili olabileceğini belirtiyoruz.***

***Biz de TTD COVID-19 görev grubu olarak aerosol oluşturan işlem gereken hastaların negatif basınçlı odada tedavi edilmesini, bu olanak yoksa havalandırması iyi olan tek kişilik odaların kullanılmasını, tek kişilik ya da çok kişilik odalarda ayrıca HEPA filtre kullanılmasının da uygun olduğunu, hastaların tedavisinde görev alanların kişisel koruyucu ekipman kullanılması gerektiğini ve özellikle hasta çevresindeki 1 m lik alanda bulaş riskinin arttığını vurguluyoruz.***

#### **Maske tipi aerosol yayılma riskini etkiler mi?**

Maske tipi ve hava kaçağının varlığı ve miktarı aerosol yayılımını etkilemektedir. Özellikle maske çevresinden olan kaçaklar engellendiğinde aerosol yayılım tehlikesinin dikkate alınmayacak bir mesafeye düştüğü de bildirilmektedir. Örneğin Helmet maske (kafanın tümüyle maske içinde olduğu maske tipi) ile ya da sıkıca yerleştirilmiş oronazal maske uygulamasında aerosol yayılımının pratik olarak olmadığı belirtilmektedir (5) (Şekil 17.2). Bu veriler ile, maske çevresinden olan kaçak en aza indirilebilir ise COVID-19 akciğer tutulumu nedeniyle NIMV endikasyonu olan hastalarda güvenle uygulanabilir.



**Şekil 17.2:** Tam yüz maskesi, oronazal maske, helmet maske (sırasıyla)

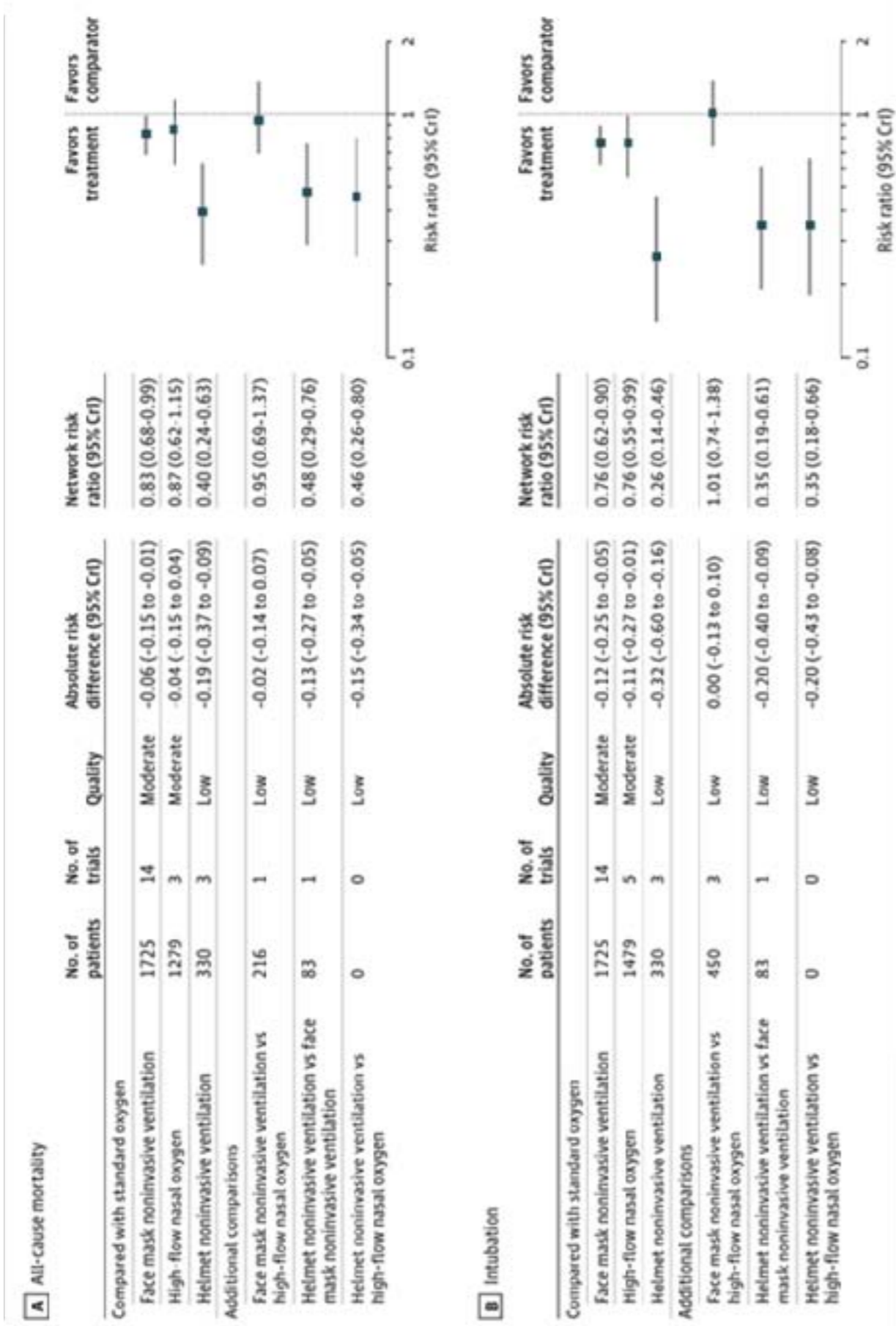
Sağlık Bakanlığı rehberi tam yüz maskesi ya da helmet tip maske önermektedir (3).

#### **COVID-19'da noninvaziv tedavilerin mortalite ve entübasyon ihtiyacı üzerine etkileri nasıldır?**

Hipoksemik solunum yetersizliğinde klasik O2 verme sistemleri, yüksek akımlı O2 tedavisi ve NIMV'u karşılaştıran metaanalizde noninvaziv sistemlerin, klasik O2 verme sistemlerine göre mortalite ve entübasyonu anlamlı azalttığı bildirilmektedir. Helmet tip maske ile yapılan NIMV, yüksek akımlı O2 tedavisine göre mortaliteyi %54 azaltırken, yüz maskesi ile yapılan NIMV ile karşılaştırıldığında ise mortalitede %65 azalma sağladığı bildirilmektedir (Tablo 17.2). **Bu da hava kaçaklarının engellenmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (6).**

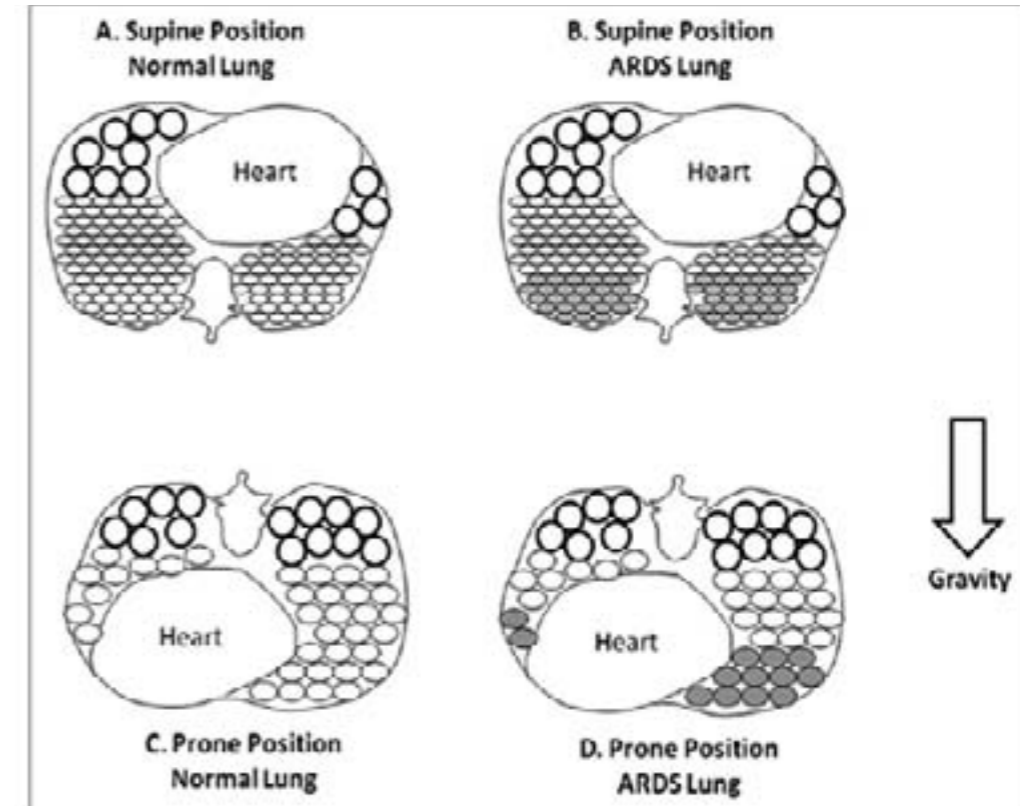
Entübasyonu önlemede yüksek akımlı O2 tedavisi ile yüz maskesiyle uygulanan NIMV arasında anlamlı fark saptanmadığı bildirilmektedir. NIMV, hasta pozitif basınç desteği alırken hastanın günlük aktivitelerini (konuşma, beslenme, iletişim, sekresyonların çıkarılabilmesi) sürdürmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemi olduğu için, NIMV uygulamasının günde 16 saatten fazla yapılmasının gerektiği durumlarda hastanın entübasyonu düşünülmelidir. Bu çalışmaya göre PaO2/FiO2 ≤ 200 mmHg olan hastalarda eşlik eden sol kalp yetersizliği, KOAH, post-op solunum yetersizliği gibi klinik tablolar söz konusu **olmadığında** yüksek akımlı O2 tedavisinin, helmet ile uygulanan NIMV ile karşılaştırılmasında mortalite üzerine etki farkı bulunmamaktadır (6). Bu endikasyonlarda ise pozitif basınçlı ventilasyonun kanıt IA düzeyinde mortaliteyi azaltan etkisi olduğunu bilmekteyiz. Buna göre hipoksemik solunum yetersizliği olan hastalarda, pozitif basınçlı ventilasyonun Kanıt IA düzeyinde mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olan hastalıklar bulunmuyorsa yüksek akım oksijen tedavisinin kullanılması önerilirken, bu hastalıkların varlığında NIMV kullanılması önerilebilir.

**Tablo 17.2.** Akut hipoksemik solunum yetmezliğinde yüksek akımlı O2 tedavisi ile NIMV karşılaştırılması (6).



### Prone pozisyonu nasıl uygulanır? Mekanizması nasıldır?

Hipoksemik solunum yetersizliğinde FiO2 gereksinimi %60'ın üzerine çıktığında ya da hastaya maske ile O2 verilmesi gerektiğinde hastanın prone pozisyona yani yüz üstü pozisyona alınması denemelidir. Prone pozisyonda kalbin basısının sternum üzerine kaydırılması ile arkada paravertebral bölgedeki alveollerin daha iyi ventilasyonu sağlanmaktadır. Paravertebral bölgeler vücudun her pozisyonunda akciğerlerin en iyi kanlanan bölgeleridir. Böylelikle en iyi kanlanan paravertebral bölgedeki alveollerin ventilasyonunun prone pozisyonu ile artırılması oksijenasyonu ve CO2 atılımını olumlu yönde etkileyecektir (Şekil 17.3) [7]. ARDS hastalarında prone pozisyonunun PaO2/FiO2<150 mmHg olduğunda uygulanması mortaliteyi %17,4 azaltmaktadır. ARDS gelişen hastalarda prone pozisyonu en az 12-16 saat uygulanmalıdır. Hastalar entübe değil ise uyanık prone uygulanmalıdır. Hastaların 30 dakika-2 saat süreler ile prone, sağ yan, yarı oturur ve sol yan pozisyonlara alınmaları önerilmektedir. En son seçenek olarak ters trendelenburg pozisyonunun da uygulanabileceği belirtilmektedir. PaO2 deki %20 artış başarı kriteri olarak kabul edilmektedir. Hastanın nefes darlığında azalma, solunum iş yükünü gösteren takipne, interkostal ve supraklaviküler çekilmeler, paradoks solunum gibi bulguların düzelmesi de yanıtı değerlendirirken dikkate alınmalıdır (8).



**Şekil 17.3.** Prone pozisyonda kalbin paravertebral alveollere basısının kaldırılmasıyla en iyi kanlanan bu bölgede ventilasyonun artması (7).

Prone pozisyon konrendikasyonları Tablo 17.3 de gösterilmiştir.

**Tablo 17.3:** Prone pozisyon kontrendikasyonları

Spinal instabilite
Monitorize edilmeyen intrakranyal hipertansiyon
Ciddi hemodinamik instabilite
Entübasyon endikasyonu
Stabilize olmayan kırıkların olduğu multipl travma
Açık abdominal yara
Bilinç değişiklikleri
Ajitasyon

Sağlık Bakanlığı rehberinde hipoksinin her aşamasında, akciğer görüntülerinde yerçekimine bağlı akciğer alanlarında konsolidasyonu olan hastalar için uyanık prone (yüz üstü) pozisyon denenebileceği ve her seferinde en az 4 saat günde birkaç kez uygulanması, prone pozisyonu tolere edemeyen hastaların sağ ve sol yan pozisyonda yatmaları önerilmektedir. Bu esnada takipne ve solunum distressi varlığının yakın takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir (3).

NIH rehberi entübasyon endikasyonu olmayan fakat oksijen desteği arttırılmasına rağmen hipoksemisi süren hastalarda ek olarak uyanık prone pozisyonunun uygulanmasını önermektedir (4).

***TTD COVID-19 görev grubu olarak biz de  $FiO_2 > \%60$  olduğunda ya da maske ile  $O_2$  desteği gereksinimi olduğunda prone pozisyonu uygulamasına başlanılmasını, 30 dakika-2 saat sürelerle, yüziüstü, sağ yan, sol yan oturur pozisyon ve yanıt yoksa ters trendelendenburg pozisyonunun denemesini öneriyoruz. Başarı kriteri olarak da  $PaO_2$ 'de %20 artış ve/ya da nefes darlığında azalma ve/ya da solunum iş yükünü gösteren fizik muayene bulgularında gerileme dikkate alınmalıdır.***

## COVID-19 hastalarında ECMO endikasyonları nelerdir?

Ekstrakorporeal yaşam desteği (ECMO) solunum ya da dolaşım desteği için kullanılabilir. ECMO endikasyonları aşağıda gösterilmektedir (Tablo 4) (9).

**Tablo 17.4.** ECMO endikasyonları (9)

A-Optimal mekanik ventilatör desteği ( $F_iO_2 \geq 0.80$ , $V_T \geq 6$ ml/kg, PEEP $\geq 10$ cm $H_2O$ ) ve prone pozisyona rağmen
1- $P_aO_2/F_iO_2 < 50$ mm Hg (en az 3 saat) ya da $< 80$ mm Hg (en az 6 saat) ya da
2-pH $< 7.25$ ve $P_aCO_2 > 60$ mm Hg (en az 6 saat) ve solunum sayısı $> 35$ olması ya da
3-pH $< 7.20$ ve $P_{plato} > 30$ cm $H_2O$ ve solunum sayısı $> 35$
B-Kardiyojenik şok ya da arrest

ECMO uygulanan COVID 19 hastalarında 3 aylık yaşam süresi %62,6 olarak bildirilmektedir. ECMO endikasyon varlığında mutlaka uygulanmalıdır (9).

Sağlık Bakanlığı rehberi akciğer koruyucu ventilasyona rağmen refrakter hipoksemisi olan hastalarda ekstrakorporeal yaşam desteği (ECMO) düşünülebileceğini, uygun hastaların deneyimli merkezlere sevkini sağlanmasının uygun olduğunu belirtmektedir.

NIH rehberi COVID-19'a bağlı refrakter hipoksemili hastalarda rutin kullanımı ile ilgili veri olmadığını belirtmektedir (kanıt düzeyi orta, uzman görüşü) (4).

## Yoğun bakımda izlenen hastalarda pulmoner vazodilatör, trombolitik tedavinin yeri var mıdır?

Otopsi çalışmalarında yaygın pulmoner tromboemboli ve ileri sağ kalp yetersizliğinin hastaların büyük bir kısmında olduğu gösterilmiştir (10). Bu nedenle  $PaO_2/F_iO_2 < 100$  mmHg olan ya da sağ kalp yetmezliği ya da yeni gelişen ciddi pulmoner hipertansiyonu olan ya da şok gelişen hastalarda trombolitik tedavi ve/ya da pulmoner vazodilatörler düşünülmelidir. Doku plasminojen aktivatörü (tPA) 50 mg/2 saatte infüzyon olarak verilebilir. Pulmoner vazodilatör olarak nitrik oksit (NO) 5-20 ppm dozunda ya da epoprostenol 10-50 ng/kg/dakika verilebilir ve  $FiO_2$  de %10 azalma yanıt olarak kabul edilmektedir (4).

Sağlık Bakanlığı rehberi, masif pulmoner embolide, trombotik inmede ve akut miyokard enfarktüsünde trombolitik önermektedir, pulmoner vazodilatör kullanımı ile ilgili öneri yoktur (3).



NIH rehberi de masif pulmoner embolide trombolitik tedavi önermektedir. Mekanik ventilatöre bağlı olan COVID-19 hastalarında tedaviye rağmen refrakter hipokseminin sürmesi halinde inhale pulmoner vazodilatörler kurtarıcı tedavi olarak önerilmekte ve yanıt alınamazsa azaltılarak kesilmesi gerektiği belirtilmektedir (Kanıt düzeyi orta, uzman görüşü) (4).

### COVID-19'da ideal invazif mekanik ventilasyonun zamanlaması nasıldır?

Bu popülasyonda entübasyon zamanlama kararı zordur. COVID-19'a bağlı akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastaların çoğu entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirecektir. Hasta dekompanse olana kadar entübasyonun geciktirilmesi hasta ve sağlık çalışanları için potansiyel olarak zararlıdır ve tavsiye edilmez. Artan oksijen ihtiyacı olan hastalar için, klinik ve gaz değişim parametrelerinin her 1-2 saatte bir izlenmesi ve saatler içinde hızlı kötüleşme, yüksek akım oksijen >50 L/dakika ve FiO<sub>2</sub> >0.6 iken ROX indeksinin <2,85 olması, yeni gelişen hiperkapni, solunum kas kullanımının artması, zihinsel durumun kötüleşmesi, hemodinamik instabilite veya multiorgan yetmezliği gelişmesi durumunda hastanın entübe edilmesi önerilir (Tablo.17.5.).

Tablo.17.5. Covid 19 hastalarında entübasyon endikasyonları

Saatler içinde genel durumda bozulma
Yüksek akım oksijen >50 L/dakika ve FiO <sub>2</sub> >0.6 iken ROX indeksinin <2.85 olması
Gelişen hiperkapni, solunum kas kullanımının artması
Zihinsel durumun kötüleşmesi
Hemodinamik instabilite veya multiorgan yetmezliği

### Prosedür/Önlemler

Entübasyon COVID-19 hastalarında damlacık dağılımı ve aerosolizasyon için en yüksek riskli prosedürdür. Bu nedenle entübasyon öncesi alınması önerilen önlemler şu şekilde özetlenebilir;

1. Kişisel korumanızın öncelik olduğunu unutmayın. Bulaşmayı önlemek için çok dikkatli olun.
2. Tüm prosedürlerden önce ve sonra uygun el hijyeni uygulayın.
3. N95 solunum maskesi, yüz koruyucusu, önlük ve eldiven giyin.
4. Hastanın entübe edileceği odadaki sağlık personeli sayısını sınırlayın.
5. Mümkünse entübasyonu mevcut en deneyimli kişi yapmalıdır.
6. Aletler, ilaçlar, ventilatör ve aspirasyon önceden kontrol edilmelidir.

7. Manuel ventilasyon gerekiyorsa, küçük tidal hacimler uygulanmalıdır.
8. Tüm hava yolu ekipmanı, entübasyon sonrası uygun şekilde dekontamine edilmeli ve dezenfekte edilmelidir (11,12)

Mümkünse entübasyon izole odada yapılmalıdır. İzole oda yoksa hepafiltreli ortamda entübasyon yapılmalıdır. Entübasyon en deneyimli kişi tarafından yapılmalıdır; birden fazla girişim gecikmiş entübasyon bulaş riskini arttırabilir.

Entübe edilen COVID-19 hastalarının çoğunda akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olduğu görülmektedir. Ventilasyon süresine ilişkin doğru veriler sınırlıdır, ancak iki hafta veya daha uzun süre mekanik ventilasyon gerekmektedir.

### COVID-19 hastalarında invaziv mekanik ventilasyon stratejileri nasıldır?

COVID-19 pnömonisinin farklı aşamalarının farklı ventilasyon stratejileri gerektirip gerektirmediği belirsizdir. COVID-19'un erken evresinde, şiddetli hipokseminin yüksek kompliyans (L tipi) ile ilişkili olduğu, sonraki aşamada ise şiddetli hipokseminin düşük akciğer kompliyansı (H tipi) ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar vardır (13).

### Düşük tidal hacimli ventilasyon (LTVV)

ARDS'li tüm hastalarda olduğu gibi, mekanik ventilasyon gerektiren ARDS geliştiren COVID-19 pnömonili hastalar, 4 ila 8 mL /kg hedefleyen düşük tidal volümlü ventilasyon ile solutulmalıdır. Tipik olarak 6 mL /kg tidal hacim ile başlayan, plato basıncını (P<sub>plat</sub>) ≤30 cm H<sub>2</sub>O hedefleyen ve stratejiye göre pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) uygulayan hacim sınırlı bir destek kontrol modu kullanılır.

COVID-19'u olan kritik hastalarda oksijenasyon hedeflerinin, ventile edilmemiş hastalardakine benzer olması gerektiğine inanıyoruz (yani, periferik oksijen satürasyonu %93 olmalıdır). Ancak, COVID-19 hastalarında, bazı uzmanlar daha yüksek periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) hedefi kullanır. Bu yaklaşımın mantığı, personelin odaya girmesini gerektiren ventilatör ayarlamalarının sıklığını azaltabileceği ve böylece veriler eksik olsa da sağlık personeli için riski azaltabileceği yönündedir.

### **İnvaziv mekanik ventilasyon tedavisinde prone ventilasyon tedaviye ne zaman eklenir?**

LTVV ile yeterli oksijenasyonu sağlayamayan COVID-19 hastaları için, tercih edilen bir sonraki adım olarak prone ventilasyon önerilmektedir. Uygulaması için, COVID-19 olmayan hastalardakine benzer kriterler kullanılmaktadır. ([PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>] oranı <150 mmHg, FiO<sub>2</sub> ≥0.6 ve PEEP ≥5 cm H<sub>2</sub>O; aşırı yüksek hava yolu basınçları veya inatçı hipoksemi), ancak bazı uzmanlar bu popülasyonda görülen iyi yanıt göz önüne alındığında daha yüksek bir PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> oranı kullanımını önermektedirler (4).

### **COVID-19 Hastalarında Trakeostomi Ne zaman ve Ne Yöntemle Yapılır?**

#### **Endikasyonları**

Endikasyonlar COVID-19 olmayan hastalardan farklı değildir. Bu hastalarda trakeostomi yapma kararı, sağlık hizmeti kaynak kullanımını optimize etme, hasta ve personel güvenliğini sağlama ve optimum uzun vadeli sonuçları sağlama açısından hastalara ve kritik bakım hizmetlerine net fayda sağlayacaksa dikkatli bir değerlendirme, planlama ve düzenli inceleme ile alınmalıdır.

#### **Zamanlaması**

COVID-19 hastaları diğer hastalara göre daha uzun süre (örneğin, iki ila üç hafta) mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarlar. Güncel literatür ve fikir birliği; trakeostominin 14 günlük invaziv mekanik ventilasyondan sonra düşünülmesi gerektiği yönündedir (14,15).

#### **Prosedür**

Trakeostomi aerosolizasyon için yüksek riskli bir prosedür olarak kabul edilir. Bir COVID-19 hastasında trakeostomi gerçekleştirmek için ideal ortam, negatif basınçlı bir oda veya ameliyathanedir. Perkütan trakeostomi (PT) rutin olarak yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatak başında yapılır.

Şu anda hangi prosedürün daha az aerosol oluşturduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. PT'de, işlem sırasında kılavuzluk için bronkoskop kullanılması, aerosol üretimini artırma potansiyeline sahiptir. COVID-19 hastalarında hem cerrahi hem de perkütan trakeostomi işlemleri kabul edilebilir.

İşlem derin sedasyon ve tam nöromusküler blokaj altında yapılır. Bazı merkezler, bu prosedürleri mümkün olduğu kadar güvenli ve zamanında gerçekleştirmek için özel ekiplerin kurulmasını tavsiye etmiştir. Bu tür bir ekip için önemli olan, yüksek seviyelerde aerosole tekrar tekrar maruz kalmayı en aza indirmek için yeterli personele sahip olmasıdır. Ekip üyelerinin bulaşmayı azaltmak için dönüşümlü çalıştırılmaları önerilmektedir (15).

### **İşlem sonrası bakım ve rehabilitasyon**

Prosedür sonrası erken bakımın odak noktası, herhangi bir risk geçinceye kadar sağlık çalışanları ve diğer hastalar için aerosol oluşum riskinin en aza indirilmesini sağlamaktır. Erken önlemler arasında kafın şişirilmiş halde tutulması, kapalı aspirasyon sistemlerinin kullanılması yer alır. Mümkünse hasta COVID-19 negatif olana kadar kafın söndürülmesi, trakeostomi tüpünün değiştirilmesi ve bir dekanülasyon protokolündeki ilerleme ertelenmelidir.

#### **Uzun süreli ayırma**

Trakeostomi kapama denemeleri, izolasyon odasında güvenle yapılabilir. Ancak, bazı kurumlar bir odada negatif basınç oluşturmak için taşınabilir bir HEPA filtre kullanımını önermektedirler. Trakeostomi üzerine bir cerrahi maske de teorik olarak damlacık yayılmasını sınırlayabilir.

Dekanülasyon aerosol üreten bir prosedür olarak kabul edilir ve hastanın bulaşıcı kalması durumunda, tüm olağan COVID-19 önlemleri alınmalıdır (16).

#### **Kaynaklar**

1. Leonard S, Atwood CW, Walsh BK, et al. Preliminary Findings of Control of Dispersion of Aerosols and Droplets during High Velocity Nasal Insufflation Therapy Using a Simple Surgical Mask: Implications for High Flow Nasal Cannula. *Chest*. 2020 Sep;158(3):1046-1049.
2. Roca O, Caralt B, Messika J, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1368-1376.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Ağır pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi, 23 Ekim 2020.
4. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
5. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, et al. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev*. 2020; 29: 200068.
6. Ferreyo BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies with All Cause Mortality in Adults with Acute Hypoxemic Respiratory Failure A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(1):57-67.

7. Agrawal SP, Goel AD. Prone position ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome: An overview of the evidences. Indian Journal of Anaesthesia. 2015 Apr;59(4):246-248.
8. ICS Guidance for Prone Positioning of the Conscious COVID Patient 2020.
9. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in Covid 19: The first otopsi series from New Orleans. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(7); 681-686.
10. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. Lancet. 2020; 396: 1071-78.
11. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. Ann Intern Med. 2020 Aug 4;173(3):204-216.
12. Orser BA. Recommendations for Endotracheal Intubation of COVID-19 Patients. Anesth Analg. 2020 May;130(5):1109-1110.
13. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1099-1102.
14. Miles BA, Schiff B, Ganly I, et al. Tracheostomy during SARS-CoV-2 pandemic: Recommendations from the New York Head and Neck Society. Head Neck. 2020 Jun;42(6):1282-1290.
15. Goldman RA, Swendseid B, Chan JYK, et al. Tracheostomy Management during the COVID-19 Pandemic. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Jul;163(1):67-69.
16. Turri-Zanoni M, Battaglia P, Czaczkes C, et al. Elective Tracheostomy During Mechanical Ventilation in Patients Affected by COVID-19: Preliminary Case Series From Lombardy, Italy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Jul;163(1):135-137.

## 19. COVID-19'da beslenme nasıl olmalıdır? Ozon tedavisinin yeri var mıdır?

Dr. Şennur Özen

Göğüs Hastalıkları Uzmanı

sennurozen@gmail.com

Diyetisyen İlknur Aydoğan

aydogan\_ilknur@hotmail.com



### İmmün sistem ve beslenme ilişkisi nasıldır?

Beslenme, bağışıklık sistemi ve enfeksiyöz hastalıklar arasında güçlü bir ilişki vardır. Doğru beslenme ürünlerinin tüketilmesi immün sistemi ve halk sağlığını yakından ilgilendirmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda spesifik bir terapi olmadığından, aşı uygulamaları yaygınlaşana dek SARS-CoV-2 virüsü bulaşını azaltmak kişinin başlangıç için güçlü bir immüniteye ihtiyacı vardır. Diyetteki proteinler ve miktarları karbonhidratlar, yağlar, vitamin ve mineraller bağışıklık hücreleri ile sistemik etkileşim içindedirler (1). Vitamin ve minerallerin, glutamin, arginin, taurin içeren birçok aminoasidin de immün modülatuar etkisi vardır (2). Enfeksiyon hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalığın oluşumunda bağışıklık sistemi ve malnütrisyon arasında güçlü bir bağlantı bulunmaktadır (3). Yetersiz beslenme doğal ve adaptif bağışıklığın vereceği immün yanıtı etkilemektedir. Protein enerji malnütrisyonu, bozulmuş konak immünitesi ile ilişkilidir (4).

### COVID-19'da besin içerikleri nasıl olmalıdır?

**Proteinler;** COVID-19'da protein, immün modülasyonu sağlamak için yeteri miktarda alınmalıdır. Çünkü vücut tüm immün mediatörlerin yapımında aminoasitleri özellikle de glutamin, arginin, taurin gibi amino asitleri antikor yapımında, sitokin yapımında ve tüm immün aktivitelerde kullanmaktadır. Diyet içerisindeki yetersiz protein immün modülasyonu azaltacaktır. Tüm diyet önerilerinde protein ihtiyacının kırmızı etten değil, balık, ya da özel hazırlanmış aminoasit bileşiklerinden hazırlanması gerektiğine vurgu yapılmıştır. Özellikle süt proteinleri ile yapılan bir çalışmada lenfosit fonksiyonlarının arttığı, antikor yanıtının hızlandığı ve intestinal mukozal antikorları artırarak immün aktivasyonu sağladığı bildirilmiştir (5). Özellikle immün yanıtın giderek azaldığı ileri yaştaki hastalarda yapılan bir çalışmada yetersiz protein içerikli beslenmenin morbidite ve mortaliteyi artırdığına ilişkin bir sonuca ulaşılmıştır. COVID-19'da 1.2-2 g /kg protein alımı ile sağlanan amino asitlerin, kas yıkımını engelleyeceği ve azot dengesini koruyacağı gösterilmiştir (6).

**Karbonhidratlar;** Enfeksiyon durumlarında vücudun artmış enerji ihtiyacı bilinmektedir. Hastalığın şiddetine bağlı günlük önerilen kalori miktarı 20-30 kcal/kg dır. Eksikliği halinde vücut enerji ihtiyacı için öncelikle kas proteinlerini yıkmaya başlayacaktır. Artmış protein katabolizma ürünleri metabolik yükü artıracak ayrıca vücutta yaygın bir kas atrofisi başlayacaktır (6). Bu nedenle yeterli düzeyde karbonhidrat alınmalıdır. Öte yandan **karbonhidratlardan zengin beslenme ile gelişen** kalori alımındaki artış ile oluşan kan glukoz düzeylerindeki dalgalanmalar ile COVID-19'daki mortalite arasında ilişkili bulunmuştur. Plazma glukoz seviyelerindeki dalgalanmaların proinflamatuvar hücre sayısını, proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı ve anti inflamatuvar sitokin cevabını azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışma, granülosit ve monosit miktarlarında azalma ve azalmış fagositoz varlığına işaret etmiştir (7).

Karbonhidrat ihtiyacının karşılanmasında monosakkaritler yerine kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir. Enerji açığını gidermek için alınan yüksek karbonhidrat, özellikle de monosakkaritler, bozulmuş bir metabolik sisteme ve inflamasyonda artışa neden olacaktır. Kompleks karbonhidrat alımının ise mikrobiyaya ile ilişkili olduğu, mikrobiyanın da immün sistemle yakın ilişkisi olduğu bilinmektedir. Mikrobiyaya zararsız antijenlere karşı tolerans sağlarken patojenlere karşı konakçının immün sistem indüksiyonunu sağlayarak maksimum korunma sağlamaktadır (8).

**Yağlar;** Günlük besinlerin önemli bileşenlerinden olan yağlar metabolizmada birçok enzimatik aktivitede ve trigliserid olarak enerjiye dönüştürülmek için yağ dokusunda depo olarak ve kolesterol yapımında kullanılırlar. Enerji gereksiniminde, karbonhidrat ve proteinden sonra 3. sırada kullanılan ürünlerdir. Besin olarak tüketilen yağ, kısa zincirli ya da orta zincirli unsature (doymamış) yağ olarak tüketilmelidir. Tüketilebilecek orta zincirli en kıymetli yağ çeşitleri zeytinyağı, hindistan cevizi yağı (sature yağ olmakla beraber immün modülasyonda değeri yüksektir), fındık yağı gibi yağlar olup özellikle araşidonik asit metabolizması için gerekli kısa zincirli unsature yağların immün sisteme katkısı; hücre zarındaki eikosonoidler için öncü olup onlar da siklooksijenaz yolu ile prostoglandin, prostasiklin ve sonuçta lökotrienlere dönüşerek immün modülasyon sağlayacak olmalarıdır. Ancak trans yağların kullanımını halinde artmış proinflamatuvar etki ve immün sistem bozuklukları ile karşılaşılacaktır (9).

### **Beslenme ögesi olarak vitamin ve minerallerin, immün sistem ve COVID-19 üzerine etkileri nasıldır?**

Vücuttaki tüm vitamin ve minerallerin enzimatik reaksiyonlar dolayısı ile de immün sistem ile yakın ilişkileri mevcuttur. Yağda eriyen vitaminlerden A D E K vitaminlerinin, günlük normal çok bileşenli besin tüketen kişilerde normal düzeylerde olduğu kabul edilmektedir. Vitaminlerin tüm üst solunum yolu viral enfeksiyonlarındaki rolü kanıta dayalı çalışmalar ile ortaya konmuştur. Günlük dengeli beslenme stratejisi ile beslenen bireylerde yeterli düzeyde A vitamini

alındığı bilinmektedir ve immün sistem ilişkili reaksiyonlarda artmış bir eksojen alım gereksinimi yoktur (10).

**D vitamini;** immün sistem ilişkili özel bir önem arz etmektedir. D vitamini kan düzeyleri ölçümü normal ise ilave D vitamini almaya gerek olmamakla beraber, ülkemizde, nordik ülkelerinde ve kış aylarında COVID-19 salgınının baş gösterdiği tüm Avrupa ülkelerinde -hatta bol güneşli İtalya ve İspanya'da bile- 25 hidroksi kolekalsiferol kan değerleri düşük düzeyde bulunmuştur. Aynı şekilde deri rengi koyu olan ırklarda da vitamin D kan düzeyleri düşük bulunmuştur. 1.25 dihidroksi vitamin D lenfosit aktivasyonunu sağlar ve T helper hücre yapımını motive eder ve anti inflamatuvar sitokin yapılmasını aktive ettiği de iddia edilmektedir. Ayrıca 1.25 dihidroksi kolekalsiferolün ACE2 reseptörlerine bağlanarak virüs girişini engellediğine dair hipotezler de vardır. 50 ng/ml immünolojik stabilite için uygun bir kan düzeyi olarak önerilmektedir (11-14).

**C vitamini;** COVID-19 hastalarında plaseboya karşı C vitamininin etkisini değerlendiren kanıt düzeyi yüksek çalışmalar bulunmamakta ancak 13ü randomize kontrollü olmak üzere 20 çalışma devam etmektedir. Güncel verilerle, COVID-19 hastalarının tedavisinde C vitamini kullanımını destekleyen veya reddeden hiçbir kanıt bulunmamaktadır (15). Wuhan'dan bildirilen 308 vakalık randomize kontrollü ilk çalışmada yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalara 7 gün boyunca günde 24 g parenteral C vitamini verilmiş ancak 30 Eylül'de sonlandırılacağı belirtilen çalışmada ilk sonuçlar bildirilmemiş ve makale teknik tartışmaya açılmıştır (16).

Günlük alınan besin öğeleri magnezyum ve çinko içermeyen diyetlerden (vegan diyet) oluşuyor ise ilave çinko, magnezyum, B12 vitamini ve kalsiyum preparatlarının beslenmeye ilave edilmesi gerekmektedir.

### **COVID-19'da ketojenik diyet önerilmeli midir?**

Ketojenik diyet içeriğinde karbonhidrat bulunmayan ve enerjiyi kanda artan keton cisimcikleri ile sağlayan bir diyettir. Karbonhidrat alımı ile ilişkili olan son ürünler dolayısı ile oksidatif stress, bunun yarattığı doku hasarı, proinflamatuvar hücreler ve sitokin salınımının bu diyetle en aza indiği söylenmektedir. Ketojenik diyet beta hidroksi bütiratın inflamasyonunu kısıtlayarak inflamasyonu önleyen bir etki yarattığına ait teorik bir söylem bulunmaktadır. Bu konuda çok sayıda makale olmakla beraber herhangi randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (17, 18).

Özellikle obezite ve bununla ilişkili komorbiditeler COVID-19 hastalığının daha kötü klinik sonuçlarıyla sıkı bir şekilde ilişkilidir. Son zamanlarda özellikle ilgili metabolik komplikasyonlarla şiddetli obezite bağlamında ketojenik diyetlerin klinik kullanımına ait artan bir ilgi vardır. Ketojenik diyetlerin yağ kütlelerinin hızlı bir şekilde azaltılmasında, yağsız kütlelerin korunmasında ve

yeterli beslenme durumu sağlamada etkili olduğu kanıtlanmıştır. Yazarlar keton cisimciklerinin fizyolojik düzeydeki artışının immün modülasyonla ilgili olduğunu belirten bir hipotez sunmuş ve SARS CoV-2 enfeksiyonundaki dalgalanmalar gözönüne alındığında tüm değiştirilebilir risk faktörlerinin özellikle de metabolik komplikasyonları ile obezitenin hızlıca azaltılmasının halk sağlığı politikalarının bir dayanağı olması gerektiğine işaret etmişlerdir (18).

Ketojenik diyet daha önceleri epilepsi hastalarında denenmiş ancak uygun medikal tedaviler sonrası terk edilmiştir. Bir başka çalışmada COVID-19 pandemisi nedeniyle hastaneye, kontrolle gelemeyen çocuklarda teletıp yöntemiyle ketojenik diyet ile takip edildiği belirtilmiş ve nöbet sayısında azalma ve takipte %96 başarı sağlandığı bildirilmiştir (19). Sonrasında alzheimer ve malign hastalarda da denenmiştir. Fareler üzerinde influenza için yapılan denemelerde sonuçların insanlar için geçerli olmadığına işaret edilmiştir. Ketojenik diyetin COVID-19'da faydalı olduğuna dair kanıta dayalı bir veri bulunmamaktadır (20).

COVID-19 da dahil tüm inflamatuvar hastalıklarda şeker başta olmak üzere yüksek karbonhidratlı diyetlerin sakıncalarına işaret edilir. Bu durumda karbonhidratı azaltınca hangi makro besini arttıracamız sorusu gündeme gelmektedir. Bu durumda iki seçenek bulunmaktadır; protein ya da yağ. Protein içeriğinin yükseltilmesi artmış katabolik aktivite nedeni ile doku hasarını, karaciğer ve böbreğin solid yükünü artıracaktır. Yağı artırarak enerji gereksinimini son ürün olan keton cisimcikleri ile sağlamak pratikte uygulanması kolay olmayan bir diyettir. Ayrıca bu durumda ketoasidoz riski gündeme gelmektedir. Ayrıca ketozisin akciğer hücrelerinde nasıl bir yanıt oluşturduğu bilinmemektedir. Tüm bu bulgularla COVID-19 hastalarında ketojenik diyet önermek bugünkü verilerle mümkün görünmemektedir.

Öte yandan COVID-19 sırasında vücudun enerji ve besin öğelerine olan ihtiyaçları dengeli bir biçimde karşılanmalıdır. Vücut eksojen enerji alımı ile günlük enerjisini sağlayamaz ise önce vücut proteinlerini ve aminoasitleri kullanmakta ve özellikle de ARDS gelişmiş bir COVID-19 hastasında artmış protein katabolizması ürünleri, inflamatuvar süreci hızlandırmaktadır (10).

COVID-19 sınıfsal ve sosyal bir hastalıktır. Düşük sosyoekonomik koşullarda ve kalabalık ailelerde beslenme içeriklerinde dengeli bir protein/karbonhidrat/yağ oranı olmadığından beslenme içeriklerinin ağırlıklı karbonhidrattan oluşması nedeni ile immün yanıtla ilişkili bozulmalar, antikor üretiminde yoğun ihtiyaç duyulan proteinin diyet içeriklerinde çok az ya da hiç yer almaması hastalığın ağırlık derecesi ile yakından ilişkili bulunmuştur (21).

Dengeli ve yeterli beslenme, günlük ihtiyacın bol kalorili aşırı protein ve sature yağ içeren batı tipi beslenme biçimi ile değil, bol sebze ve taze meyveler ile unsature yağ ve proteinin daha çok beyaz etten karşılandığı, enerji gereksiniminin monosakkaritler değil kompleks karbonhidratlarla sağlandığı Akdeniz tipi beslenme ile sağlanabileceği bilinmektedir ve tüm pandemi süreci boyunca bu beslenme biçimi önerilmektedir (10).

**Sonuç olarak, herhangi bir yiyeceğin fazla tüketilmesi, immün stümülan olduğu iddia edilen endüstriyel ürünlerin satın alınıp tüketilmesi, antiviral olduğu iddia edilen kekik yağı vs. gibi ürünlerin endüstriyel formlarının alınıp tüketilmesinin hastalığı önlediğine dair hiçbir kanıt olmayıp bu ürünlerin kullanımı önerilmez. Yeterli ve dengeli beslenme özellikle de Akdeniz tipi beslenme, eksik mineral ve vitaminlerin yerine konması, bunu yaparken mümkünse doğal besin ürünlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir.**

Aşağıda COVID-19 tedavisinde viremi, inflamasyon dönemindeki metabolik dengeler ve uygun vitamin mineral içerikleri gözetilerek hazırlanmış bir menü örneği sunulmuştur (Tablo 19.1).

<b>Tablo 19.1.Sağlıklı bir beslenme örneği</b>
<b>Diyet 70 kg lık bir birey için hazırlanmış olup 1750 kalori içermektedir</b>
Bileşenleri 86 gr protein, 74 gr unsature yağ, 189 gr karbonhidrat içermektedir
Kahvaltı: 1 dilim 30 gr beyaz peynir, 1 yumurta, 8-9 adet zeytin, 1 tatlı kaşığı zeytinyağlı limonlu yeşillik, 60 gr rafine edilmemiş ekme, şekerli çay
Ara öğün: 1 küçük elma
Öğle yemeği: 1 küçük kase mercimek çorbası, 150 gr lık tavuk biftek, 2 tatlı kaşığı zeytinyağlı 6 kaşık fasulye piyazı bol yeşillik ile, 1 çay bardağı yoğurt, 1 dilim ekme
Ara öğün: 1 çay bardağı leblebi, 1 küçük portakal
Akşam yemeği: 1 kase tarhana çorbası, 6-7 kaşık sebze yemeği, içinde 1 köfte kadar kıyma, 1 su bardağı kefir, bol yeşillikli 1 tatlı kaşığı zeytinyağı ile hazırlanmış salata, gece yatarken 1 bardak süt.
Tüm diyet önerilerine ilave doğal antioksidan ve pre-probiyotik olan turşu, sirke, yoğurt, kefir gibi ürünler ile fermente gıdalar örneğin tarhana tüketilmesi önerilir.

ARDS nedeniyle yoğun bakımlarda oral alamayan hastalar için uygun miktarlarda glisin, arginin, lizin gibi elzem aminoasitlerin olduğu parenteral tedavi, içeriğinde kısa zincirli yağ asitleri ve uygun miktar karbonhidratla hazırlanmış, gavaj ya da parenteral nutrisyona ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (10).

### **COVID-19'da alternatif tedavi yöntemi olarak ozon tedavisi önerilebilir mi?**

Ozon, 3 atomlu oksijendir (O<sub>3</sub>). Doğada bulunan en güçlü oksidandır. Yıldırımlar, mor ötesi U.V radyasyon, ozon oluşturur. Ozonun farmakolojik yapısından kaynaklanan özellikleri olup çift bağlı organik bileşiklerle reaksiyon gösterirler. Poliansature yağ asitlerine ve unsature bağlara 3 oksijen atomu ekler ve bu sayede ozonitler oluşturur. Kanda ozonitler hemen stabil hiperoksitlere dönüşür. Bu hiperoksitler Ph<sub>2</sub>yi artırdığında oksijen açığa çıkar. Bunlar kronik dejeneratif süreçler veya iskemik durumlarda gerçekleşir (22). Ozon, virüs replikasyonu aşamasında devreye girer ve böylece antiviral bir eylem gerçekleştirdiği iddia edilir. Lipit peroksidasyon ile hücreye etki ederek irreversibl DNA hasarı ve hücre ölümüne neden olur.

Ozon aşırı toksiktir ve ozon terapi maksimum %5 ozon ve minimum %95 O<sub>2</sub> konsantrasyonu olan bir karışımdır. Bu karışıma medikal ozon denir. Medikal ozon hastanın kanından alınan bir örneğe ya da salin solüsyonuna eklenir. intravenöz, subkutan, intramüsküler, rektal ya da tüm vücut kaviterlerinden uygulanabilmektedir (23, 24).

Tüm dünyada ozon tedavisinin pek çok konuda yaygın olarak uygulanmakta olduğu bilinmektedir. COVID-19'da bu tedavinin önerilmesinin altında 1) ozonun doku hipoksisini azaltması, 2) hiperkoagülopatiyi azaltması, 3) inflamatuvar mediatörleri inhibe ederek immün fonksiyonları modüle etmesi, 4) fagositik fonksiyonları artırması ve 5) viral replikasyonu bozması gibi hipotezler yatmaktadır (22, 25, 26).

Bir başka yazıda ozon tedavisinin influenza ve novel virüs enfeksiyonundaki tedavi etkinliğine işaret edilmiş antiviral etkisinin demonstre edildiği belirtilmiştir (2). Ağır COVID-19 hastasına uygulanan ozon tedavisi sonrası klinik iyileşme toraks bilgisayarlı tomografisindeki lezyonlarda gerileme ve hastanede kalış süresinde kısalma gözleyen yazarlar viremi döneminde, ozon tedavisinin yararlı olduğunu belirtmişlerdir (27).

Bu konuda yapılmış 2 randomize kontrollü çalışmadan ilkinde, tek merkezde 18 kişiden 9 kişi 4 gün süre ile ozon tedavisi almış, kontrol grubu olan 9 kişi standart tedavi almıştır. Ancak çalışmada ozon alan grubun standart tedavi alıp almadığı belirtilmemiştir. Çalışma sonlandığında araştırmacılar ozon tedavisi alan grubun daha iyi klinik gelişme sağladığını, 7. gün kontrollerinde 6 semptomdan 2'sinin kalmadığını ve iyilik hallerinin devam ettiğini belirtip kontrol grubu sonuçlarını belirtmemişler. Ozon tedavisi alan grubun klinik iyileşmelerini laboratuvar bulguları ile desteklememişler ve dahası çalışmaya alınan kişilerin hastalık ağırlık derecelerini belirtmemişlerdir. Sonuçta yazarlar bu çalışmada örneklem sayısının düşük olduğunu ve daha yüksek sayıda ve ileri parametrelerle randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişler ve yazılarının son güncellenmiş hali olan Eylül baskısında ozon tedavisini önermemişlerdir (28).

2. randomize kontrollü çalışmada çalışmaya 60 kişi dahil edilmiş, olgular 2 grupta incelenmiştir. 1. gruba ozon tedavisi+standart antiviral tedavi ve diğer medikal tedaviler, 2. gruba ise sadece onaylanmış antiviral ve medikal tedaviler verilmiştir. Her iki grubun hastalık ağırlıkları aynı olup her iki grupta da kanıtlanmış COVID-19 pnömonili, hafif ya da orta hastalık derecesine sahip hastalar yer almıştır. Çalışmanın sonunda ozon grubunda akut faz reaktanlarının daha çabuk düştüğü, ozon grubundan 7 entübasyon gelişmesine rağmen, bu grupta ölüm olmadığı, ortalama iyileşme sürelerinin 11.4 gün olduğu belirtilmiştir. Sadece standart tedavi olan grupta ise daha geç iyileşme olduğu (14.3) gün ve 2 ölüm olduğunu belirtmişler. Ancak kontrol grubundaki hastaların daha yaşlı ve komorbiditelerinin daha fazla olması sonuçlar üzerinde etkili olmuş ve randomizasyonun sağlıklı olmamasına yol açmış olabilir (26).

Bunun dışında ozon tedavisi için çok sayıda derleme niteliğinde kaynak bulunmakta olup bu yazılarda ozon tedavisinin COVID-19'daki yöntem ve uygulamaları ile immün modülasyonu hangi yolla yaptığına dair farklı hipotetik mekanizmalar gösterilmektedir.

***Sonuç olarak, ozon tedavisinin iddia edildiği gibi tüm kronik inflamatuvar hastalıklar ve viral hastalıklar için standart bir destekleyici tedavi olduğuna yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle ozon tedavisi lehinde herhangi bir öneri yapılması mümkün değildir (28).***

## Kaynaklar

1. Kussmann M. Nutrition and immunity. Mass Spectrometry and Nutrition Research. 2010(9):268.
2. Alam I, Almajwal AM, Alam W, et al. The immune-nutrition interplay in aging-facts and controversies. Nutrition and Healthy Aging. 2019;5(2):73-95.
3. Schaible UE, Stefan H. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. PLoS medicine. 2007;4(5).
4. Daly JM, Reynolds J, Sigal RK, et al. Effect of dietary protein and amino acids on immune function. Crit Care Med. 1990;18(2 Suppl):S86-93.
5. Ibrahim KS, El-Sayed EM. Potential role of nutrients on immunity. International Food Research Journal. 2016;23(2).
6. Khaled MM, Benajiba N. The role of nutrition in strengthening immune system against newly emerging viral diseases: case of SARS-CoV-2. The North African Journal of Food and Nutrition Research. 2020;04(07):240-4.
7. Nieman DC. Influence of carbohydrate on the immune response to intensive, prolonged exercise. Exerc Immunol Rev. 1998;4:64-76.
8. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014;157(1):121-41.
9. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. Ann Nutr Metab. 2009;55(1-3):123.

10. Letter Profesör Dr. Türkan Merdol. Atılım Üniversitesi Beslenme Ve Diyet Öğretim Üyesi. Türkiye Diyetisyenler Derneği Kurucu Başk. 9.11.2020
11. Chandran M, Chan Maung A, Mithal A, et al. Vitamin D in COVID - 19: Dousing the fire or averting the storm? - A perspective from the Asia-Pacific. *Osteoporos Sarcoenia*. 2020 Sep;6(3):97-105.
12. Chandran M, Chan Maung A, Mithal A & Parameswaran R. Vitamin D in COVID - 19: Dousing the fire or averting the storm? - A perspective from the Asia-Pacific. *Osteoporosis and sarcopenia*. 2020; 6(3), 97–105.
13. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of infection and public health*. 2020; 13(10):1373–1380.
14. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988.
15. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, et al. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 Jun 19;11:1451.
16. Liu F, Zhu Y, Zhang J, et al. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020 Jul 8;10(7):e039519.
17. Bradshaw PC, Seeds WA, Miller AC, et al. COVID-19: Proposing a Ketone-Based Metabolic Therapy as a Treatment to Blunt the Cytokine Storm. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Sep 9;2020:6401341.
18. Paoli A, Gorini S, Caprio M. The dark side of the spoon - glucose, ketones and COVID-19: a possible role for ketogenic diet? *J Transl Med*. 2020 Nov 20;18(1):441.
19. Ferraris C, Pasca L, Guglielmetti M, et al. Comment on: Ketogenic diet therapy provision in the COVID-19 pandemic: Dual-center experience and recommendations. *Epilepsy Behav*. 2020 Nov;112:107399.
20. Kossoff EH, Turner Z, Adams J, et al. Ketogenic diet therapy provision in the COVID-19 pandemic: Dual-center experience and recommendations. *Epilepsy Behav*. 2020 Oct;111:107181.
21. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, et al. COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1466.
22. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Research*. 2020; 291,198207.
23. Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, et al. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Apr;24(8):4059-4061.
24. Hernández A, Viñals M, Pablos A, et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. Retrieved November 29, 2020, from <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.03.20117994v4>.
25. Martínez-Sánchez G, Schwartz A & Donna VD. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020 May 6;9(5):389.
26. Ranaldi GT, Villani ER, Franza L. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review. *Med Gas Res*. 2020 Jul-Sep;10(3):134-138.
27. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 May 21;10.1002/jmv.26040.
28. Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020 May;67(5):245-252.

## 20. 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 asetil salisilik 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 derlemlerde 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, asetil salisilik asit, glutatyon/N-asetil sistein ve çinkonun COVID-19’dan korunma ve tedavisindeki yeri, varolan kısıtlı sayıdaki bilimsel çalışma ışığında tartışılmıştır.

### Vitaminler ve COVID-19

COVID-19 tedavisinde vitaminlerin etkililiklerinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede, A ve E vitaminlerinin antioksidan, immünomodülatör ve lokal parakrin sinyalleri güçlendirme özellikleri yoluyla 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, özellikle eksikliklerinin görüldüğü topluluklarda A ve D vitaminlerinin potansiyel yararı olduğu, selenyum ve çinkonun immünomodülatör etki gösterdiği belirtilmektedir. Bir viral enfeksiyon olan SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da bu takviyelerin yararlı olabileceği

iddia edilmektedir (2). Bir kohort çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu 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 vitamini ve COVID-19

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. COVID-19 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 başka 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).

Tasarımında kısıtlılıklar bulunan ve randomize olmayan bir girişimsel klinik çalışmada 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 takviyesinin almayanlara göre COVID-19’da daha hafif klinik seyir ve daha yüksek sağ kalımla sonuçlandığı gösterilmiştir (7).

27.11.2020 tarihi itibarıyla COVID-19’da D vitamininin etkililiğini araştıran clinicaltrials.gov’da tanımlanmış 18’i randomize kontrollü, 42 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 20’sinde hasta alımına devam edilmekte olup henüz sonuçlanmamıştır (8).



## C vitamini ve COVID-19

Metabolik ihtiyaçlar nedeniyle akut enfeksiyon döneminde serum ve lökositlerde vitamin C seviyelerinin azalması nedeniyle yüksek dozda C vitamini tedavisi ile bu eksiklikleri yerine koymanın COVID-19 tedavisinde potansiyel tedavi seçeneği olacağı iddia edilmektedir (9). Bununla birlikte, bir sistematik derlemede COVID-19 tedavisinde C vitamini kullanımı ile ilgili 13'ü randomize kontrollü klinik araştırma olan 20 klinik araştırma incelenmiş ancak kullanımını destekleyen ya da karşı çıkan bir sonuca ulaşılamamıştır (10).

Gözlemsel çalışmalarda ağır COVID-19 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 (11).

İntravenöz C vitamini monoterapisinin COVID-19 tedavisindeki yerini araştıran ancak henüz sonuçlanmayan birçok randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. 27.11.2020 tarihi itibarıyla, C vitaminin COVID-19'den korunma ve tedavisindeki etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış, 14'ü randomize kontrollü 39 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 14'ünde hasta gönüllü alımına devam edilmektedir (12).

## Asetil salisilik asit ve COVID-19

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. ASA kullanımının COVID-19'da mekanik ventilasyon, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine etkilerinin incelendiği retrospektif kohort çalışmada, hasta gönüllülerde mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacında azalma görüldüğü belirtilmiştir. Ancak bu bulguları destekleyecek daha güçlü randomize kontrollü çalışmalar gerekmektedir (13). Asetilsalisilik asitin kanama riskini arttırmasının yanı sıra özellikle çocuklarda ciddi karaciğer ve beyin hasarına neden olan Reye's sendromuna neden olabileceği unutulmamalıdır (14).

27.11.2020 tarihi itibarıyla, asetil salisilik asidin COVID-19 tedavisindeki etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış, 12 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 7'sinde hasta gönüllü alımına devam edilmekte olup 3'ü sonuçlanmıştır ancak kullanımını destekleyen ya da karşı çıkan bir sonuca ulaşılamamıştır (15).

## Glutasyon, n-asetil sistein ve COVID-19

COVID-19'un morbidite ve mortalitesi çoğunlukla inflamatuvar immun yanıt sonucu sitokin fırtınası ve hiperkoagülasyona bağlıdır. Artmış interlökin 6 (IL-6), tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ile azalmış interferon  $\alpha$  ve interferon  $\beta$  (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) düzeyleri, hastalığın ilerlemesine neden olan şiddetli oksidatif stresin nedenleridir. Glutasyonun insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ve tüberküloz hastalarında IL-6 düzeylerini düşürmesi ile viral replikasyonu inhibe ettiğine ilişkin kanıtlardan yola çıkılarak lipozomal glutasyonun COVID-19 tedavisinde yararlı olabileceği iddia edilmektedir (16). Ayrıca, indirgenmiş glutasyonun öncü molekülü olan N-asetilsistein'in (NAC) oksidatif stres ile ilişkili olan hastalıklarda yararlı olabileceğinden yola çıkılarak COVID-19 tedavisinde yeri olabileceği de ileri sürülmektedir (17).

Bir olgu raporunda, glutasyonun vücutta tükenmesine neden olan glikoz-6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu 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 düzeylerinin 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 (18). 27.11.2020 tarihi itibarıyla, NAC'in COVID-19 tedavisinde etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış 10 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların dördünde hasta alımına başlanmış olup henüz sonuçlanmamıştır (19).

## Çinko ve COVID-19

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 (20). Bununla birlikte, COVID-19'dan korunma ya da tedavisinde çinko kullanımının yararlı olabileceğini gösteren bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. 27.11.2020 tarihi itibarıyla, çinkonun COVID-19'dan korunma ve tedavisinde etkililiğini araştıran, clinicaltrials.gov'da tanımlanmış, 32 adet girişimsel klinik araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmaların 12'sinde hasta alımına devam edilmekte olup 5'i sonuçlanmıştır (21).

### **Sonuç olarak;**

**COVID-19'dan korunma ve tedavisinde vitamin ve mineral takviyelerinin, asetil salisilik asidin, glutasyon 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. Yakın gelecekte, iyi 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 Aug 23;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):367-382.
3. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B<sub>12</sub> in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020 Nov-Dec;79-80:111017.
4. Wallace TC. Combating COVID-19 and Building Immune Resilience: A Potential Role for Magnesium Nutrition? *J Am Coll Nutr*. 2020 Nov-Dec;39(8):685-693.
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 Nov 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. 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 Nov 2;12(11):E3377.
8. [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=](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=). Erişim tarihi: 27.11.2020
9. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep*. 2020 Oct 28:1-12.
10. Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, et al. Vitamin C for COVID-19: A living systematic review. *Medwave*. 2020 Jul 28;20(6):e7978.
11. Carr AC, Rowe S. The Emerging Role of Vitamin C in the Prevention and Treatment of COVID-19. *Nutrients*. 2020;12:3286.
12. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&intr=Vitamin+C&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Erişim tarihi: 27.11.2020.
13. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Anesth Analg*. 2020 Oct 21.
14. 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):1383-1396.
15. [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=](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=). Erişim tarihi: 27.11.2020.
16. Guloyan V, Oganessian B, Baghdasaryan N, et al. Glutathione Supplementation as an Adjunctive Therapy in COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(10):914. Published 2020 Sep 25.

17. 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.
18. Ibrahim H, Perl A, Smith D, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous *N*-acetylcysteine. Clin Immunol. 2020 Oct 219:108544.
19. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&intr=NAC&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Erişim tarihi: 27.11.2020.
20. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. Front Immunol. 2020;11:1712.
21. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&intr=Zinc&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>. Erişim tarihi: 27.11.2020.

## 21. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu

Prof. Dr. Elif Dağlı

Çocuk Göğüs Hastalıkları Uzmanı  
elifzdagli@gmail.com

Doç. Dr. Yasemin Gökdemir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul  
yasemingokdemir@yahoo.com.tr



### Türkiye’de çocuklarda COVID-19 sıklığı nedir?

Tüm solunum yolu virüslerinde olduğu gibi COVID-19 spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan solunum yetmezliği olan şiddetli pnömoniye kadar değişmektedir.

Ülkemizde tüm COVID-19 vakalarının %6.4’ü 15 yaş altı çocuklarda görülmektedir. Bu yaş grubu ise Türkiye’de tüm nüfusun %22.3’ünü oluşturmaktadır (1). Çocuklarda COVID-19 enfeksiyon sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkinlere göre daha düşüktür ve klinik daha hafif seyretmekle birlikte ülkemizde salgın başlangıcından itibaren 25.10.2020 tarihine kadar 17 çocuk COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir (2).

Sağlık Bakanlığı COVID-19 haftalık durum raporlarına göre, okullar açılmadan önce, 14-20 Eylül haftasında, 5-14 yaş grubunda hasta sayısı 100 binde 2.9 iken, 19-25 Ekim haftasında aynı yaş grubunda 100 binde 4.3’e yükselmiştir. Son gündelik raporun bulunduğu 29 Ekim’de ise bu oran 100 binde 6.7 olarak gösterilmiştir. Aynı dönemde (14-20 Eylül ile 19-25 Ekim haftası) 25-40 yaş grubu erişkin hasta sayısı 100 binde 18.8’den 23.6’ya yükselmiştir. Çocuk hasta sayısı ön planda erişkin hasta sayısı artışı ile paralel olarak artmakla birlikte okulların açılması ile okul çağı çocuklarında hastalık oranlarında artış arasındaki ilişki izlenmelidir.

### Çocuklarda COVID-19 kliniği nasıldır?

İlk rapor edildiği tarihten bu yana çocuklarda seyir erişkinlere göre daha hafif gidişlidir ve morbidite ve mortalitesi daha düşüktür. Bu olumlu farkın nedeni tam olarak bilinmese de ACE2 viral reseptörlerin dağılımı, olgunlaşması ve işleyişi ile ilgili farklılıkların önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ek olarak, hem adaptif hem de doğuştan gelen disregüle ve disfonksiyone bağışıklık yanıtı ve eşlik eden komorbiditeler de hastalığın şiddetini belirler.

Tüm çocuk yaş grupları COVID-19 ile enfekte olmaktadır ve büyük çoğunlukla enfeksiyon kaynağının erişkinler; en sık olarak da ebeveyn ve bakım vericiler olduğu bildirilmiştir. Kuluçka süresi temastan itibaren yaklaşık 3-7 gündür, 14 güne kadar uzayabilir.

Enfekte çocuklar asemptomatik olabileceği gibi çalışmalar ateş ve öksürüğün başvuru sırasında en sık görülen semptomlar olduğunu göstermektedir. Diğer semptomlar ise boğaz ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, nefes darlığı, baş ağrısı, burun akıntısı, kusma ve ishaldir. Dermatolojik lezyonlar da hastaların %20'sinde görülebilir. En yaygın belirtiler makülopapüler, ürtikeryal ve veziküler döküntülerdir (3).

Eşlik eden kronik hastalık veya altta yatan immünosupresyon durumunda enfeksiyon daha ağır geçebilmektedir. Bununla birlikte, daha önceden sağlıklı olan çocuklarda da "pediatrik multisistem inflamatuvar sendrom" (PIMS) adı verilen Kawasaki veya toksik şok sendromuna benzeyen klinik tablo da ortaya çıkabilmektedir (4, 5).

Dong ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, şüpheli veya olası COVID-19 tanısı konan 2000'den fazla çocuk, klinik olarak, asemptomatik, hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak beş ana grupta değerlendirilmiştir (6). Hastaların % 94.4'ünün asemptomatik, hafif veya orta şiddet gösteren klinik grupta olduğu saptanmıştır. Ağır ve kritik grupta hastaların % 5.6'sı bulunmakta olup, kritik hastaların %53.8' i bir yaş ve altındadır. Salgın başlangıcından günümüze kadar yapılan çalışmalar hastalığı en ağır geçiren hastaların 0-1 yaş arasında olduğunu göstermektedir.

Çocuk hastaların sadece %0.6-2'sinin hastaneye yatması, %0,58-2'sinin de yoğun bakımda olması beklenmektedir. Erişkinlerde mortalite; yatış gereken hastalarda %2-3 iken, çocuklarda bu oran daha düşüktür. 2143 vakalık bir pediatrik COVID-19 çalışmasında 1 hastada (%0.05) ölüm bildirilmiştir (7).

Türkiye'den COVID-19 tanısı almış çocuklarla ilgili iki hasta serisi yayınlanmıştır. İlk çalışmada Yayla ve arkadaşları, median yaşı 10 olan 220 çocuk hastayı bildirmişlerdir. Bu seride hastaların % 25.5'i asemptomatik, % 45'i hafif, % 26.8'i orta ve % 2.7'si ise kritik/ağır klinik tabloda olduğu görülmektedir. Üç hastanın yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve 2 (%0.9) hasta kaybedilmiştir. Hastaların 217'sinde (98.6 %) ailede indeks vaka saptanmıştır (8).

İkinci çalışma ise Dicle Üniversitesinden Yılmaz ve arkadaşları tarafından bildirilmiş olup, ortalama yaşı 108.6±65.6 ay olan 105 hastanın % 56.2'si asemptomatik, % 30.5'i hafif, % 10,5'i orta, % 2.9'u ağır klinik tablodayken, ölen hasta olmamıştır. Hastaların 91'inde (% 86.7) ailede indeks vaka saptanmıştır (9).

## **Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu için yüksek riskli gruplar nelerdir?**

Erişkinde COVID-19 için yüksek riskli gruplar belirlenmiş olmakla birlikte çocukta bununla ilgili veriler yetersizdir. 0-1 yaş arası çocukların ağır hastalık geçirme riski yüksektir (10, 11).

Pediatrik yoğun bakım gerektiren 48 çocuğu değerlendiren bir çalışma, hastaların %83'ünde altta yatan, COVID-19 dışı bir klinik neden olduğunu bildirmiştir. Altta yatan klinik nedenler arasında gelişimsel gerilik ve genetik anormallikler % 40, immün baskılanma veya malignite % 23, obezite % 15, diyabet, nöbet ve konjenital kalp hastalığı toplam olarak %20 oranında saptanmıştır (12).

Kronik pulmoner hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalıkları ve yetersiz beslenme durumlarında da hastalığın ağır seyredebileceği bildirilmiştir.

Orak hücre hastalığı gibi hematolojik durumlar, özellikle vazo-oklusif kriz geliştirmeye eğilimli olup, COVID-19'a ikincil akut göğüs sendromu gelişme riski vardır.

## **Astım ve kistik fibrozis tanılı hastalarda COVID-19 daha ağır geçer mi?**

Astım ve Kistik Fibrozis (KF) tanılı çocukların COVID-19 enfeksiyonunu normal popülasyondan daha ağır geçirmediği saptanmıştır. Astımlı hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun daha hafif geçirilmesinin bu hastaların hava yollarında ACE2 reseptör ekspresyonunun daha düşük olması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ek olarak astımlı çocuklarda hastaların pandemi döneminde profilaktik ilaçlarını düzenli kullanmaları ve maske kullanımı ile viral enfeksiyon sıklığında azalma nedeniyle akut astım atakları ile hastane başvurusu azalmıştır (13).

KF'de COVID-19'un görülme sıklığının ve ağırlığının düşük saptanmasında çeşitli faktörler rol oynayabilir: KF'li hastalar zaten normal hayatlarında da koruyucu maske takar ve hasta insanlarla temastan kaçınır, bu nedenle COVID dönemindeki önlemlere uyum sorunu yaşamamıştır. KF hastalarında akciğerlerde lokalize olarak IL-6 düzeyinin düşük olduğu ve COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası gelişimini önlediği bildirilmiştir. Birçok hastada kullanılan Dornaz alfanın (mukolitik) korumaya katkı sağlayabileceği bildirilmiştir. Pankreas yetmezliğine bağlı D vitamini eksikliği, KF hastalarının %80-85'inde görülür. KF hastalarının birçoğu COVID-19'a karşı koruyucu bir etkiye sahip olabilecek vitamin D takviyesini günlük olarak almaktadır (14, 15).

## **Pediatrik inflamatuvar multisistem sendrom (PIMS) nedir?**

PIMS, COVID-19'a karşı gecikmiş inflamatuvar yanıt olup, az sayıda hasta çocukta COVID-19 PCR pozitifdir, sıklıkla IgG antikoru pozitifdir. Pediatrik inflamatuvar multisistem sendromu iki farklı klinik tablo şeklinde görülebilir. Bunlardan biri, klasik Kawasaki hastalığı benzeri genişlemiş koroner arter bulguları ile kardiyovasküler şok veya kardiyak disfonksiyon tablosudur.

Diğeri ise sepsis fenotipi olup farklı bir klinik tablodur. Çocukların çoğunda altta yatan başka bir hastalık gösterilmemiştir. Erkek cinsiyette ve 8-10 yaş arasında daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Başvuru bulguları persistan ateş, değişken döküntü, konjunktivit, periferik ödem, şiddetli karın ağrısı ve ishaldir. Solunum sistemi tutulumu daha geri planda olup solunum sıkıntısı sıklıkla tutulan diğer sistemlere bağlı solunum sıkıntısı ve yetmezliğidir. Kanda C-reaktif protein (CRP), ferritin, D-dimer, LDH, pro-BNP ve kardiyak enzimlerde yükselme gibi inflamasyon parametreleri yüksekliği saptanır. Bazı hastalarda yüksek prokalsitonin, karaciğer transaminazları, anemi, trombositopeni veya trombositoz birlikte görülebilir (5, 16).

### **Çocukta COVID-19 laboratuvar bulguları nasıl olur?**

Rutin laboratuvar incelemeleri genellikle spesifik değildir. Yetişkinlerde tam kan sayımında lenfopeni hakimdir ancak çocuklarla ilgili sınırlı veriler lenfopeninin sık rastlanmadığını göstermektedir. Yapılan bir çocuk çalışmasında %69.2'de lökosit sayısı normal, %6.0'da nötrope-ni, %4.6'da nötrofil saptanmış ve lenfopeni sadece %3 hastada bildirilmiştir. Benzer şekilde ve prokalsitonin gibi belirteçler hastaların sadece %13.6'sında ve % 10.6'sında artmıştır. Artmış bir prokalsitonin seviyesi ikincil bir bakteriyel enfeksiyon olasılığını düşündürür. CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, interlökin-6 gibi inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği daha şiddetli hastalığa ve/veya pediatrik inflamatuvar multisistem sendromuna işaret eder (3, 4, 5, 8, 9).

### **Çocukta COVID-19 tedavisi yönetimi nasıl olur?**

Çocuklarda standart bir tedavi protokolü yoktur, COVID-19 tedavisi çocuklarda daha önceki SARS ve MERS gibi koronavirus hastalıklarındaki deneyim ile erişkin çalışması ve klinik gözlem, vaka serisi, retrospektif analizlere dayanmaktadır. Çok dinamik ve hızla yeni kanıtların ortaya çıktığı bu süreçte konuyla ilgili değişikliklerin takibi için ulusal ve uluslararası durum raporları ve rehberler izlenmelidir.

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 3 Eylül 2020 tarihinde güncellenen COVID-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisi rehberinde çocuk hasta tedavisinde bilimsel kanıt düzeyi yeterli olan bir ilaç olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, farklı ülkelerden gelen ve ülkemiz çocuk vakalarından elde edilen bilgilerin, çocuklarda bugün hala destek tedavi yaklaşımlarının birçok vakada yeterli olduğunu gösterdiği bildirilmiştir. Çocuklarda ilaçların olası istenmeyen etkilerine dikkat çekilerek, tedavi kararı verirken göz önüne alınması konusunda uyarı yapılmıştır. Son olarak çocukluk

çağında tedavinin her bir hasta için ayrı değerlendirilmesi ve olası ağır vakalarda planlanması önerilmiştir (15).

Çocuklar çoğunlukla hafif klinik seyir gösterir ve semptomatik olarak yönetilebilir. Ateş olması halinde asetaminofen kullanılabilir. Tüm hastalar klinik açıdan yakın takip edilmelidir. Örneğin nefes almada güçlük, göğüs ağrısı, siyanoz, uykuya eğilim, konfüzyon, yetersiz beslenme, azalmış idrar çıkışı bulguları gelişen ve altta yatan hastalığı olan çocuklar hastanede tedavi gör-melidir. Bu hastalarda da ana tedavi destek tedavisidir. Destek tedavisi; oksijen, non-invaziv ve invaziv ventilasyon gibi solunum desteği sağlanması, sıvı ve elektrolit dengesi yönetimi, yeterli beslenme, ikincil enfeksiyon gibi komplikasyonların önlenmesi ve daha ciddi vakalarda ekstra-korporeal membran oksijenasyonu uygulamasıdır.

Akut böbrek hasarı durumunda, yönetimi zor, hayatı tehdit eden elektrolit dengesizliği, aşırı sıvı yüklenmesi ve asidoz durumunda renal replasman tedavisi gerekebilir. İmmünsüpresif tedavi alan çocuklarda bağışıklığı azaltmanın riski ve faydası dikkatle değerlendirilmelidir.

### **Antiviral Tedavi:**

**Remdesivir:** Remdesivir SARSCoV'ye karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiş bir nükleotid analogudur ve RNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe eder. Hem çocuk hem de yetişkinlerde COVID-19'a bağlı ağır hastalıkta kullanım için FDA tarafından acil kullanım onamı almıştır. Karaciğer hasarında, alanin transaminaz normalin üst sınırının 5 katı ise, glomerüler filtrasyon hızı <30 mL / dak / 1.73 m<sup>2</sup> ise kullanımdan kaçınılmalıdır. Çocuk hastada doz 5 mg / kg (maksimum doz 200 mg) dır. Intravenöz yükleme dozu birinci gün, ardından 2.5 mg / kg (maksimum doz 100 mg), 5-10 gün boyunca 24 saatte bir olarak kullanılır.

**Favipiravir:** Favipiravir Japonya'da influenza tedavisi için onaylanmış RNA polimerazı inhibe eden bir guanin analogudur. Favipiravir'in çocuklarda 15 yaş üzerinde kullanımı onaylanmıştır. Çocuklarda COVID-19'da kullanımı ile ilgili ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Hidroksiklorokin / Klorokin:** Her ikisi de sıtma tedavisinde ve sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi bazı otoimmün bozukluklarda kullanılan ilaçlardır. Klorokin SARS-CoV-2 virüs / hücre füzyonunu önleyen endozomal pH'ı artırır. Aynı zamanda virüsün hücresel glikozilasyonunu da engeller.

Ancak bu ilaçların özellikle QT uzaması ve aritmi yan etkisi vardır. Pandeminin erken döneminde, azitromisin ile kombinasyon halinde bu ilacın özellikle hastanede yatan hastalarda etkin olduğu bildirilmiştir ancak klorokin etkinliği ile ilgili New England Journal of Medicine ve Lancet' de yayınlanan makalelerin geri çekilmesi de gözönüne alınarak hidroksiklorokin / klorokin kullanımının COVID-19 lu hastaların yönetiminde kullanılmaması önerilmemektedir.

**Lopinavir/Ritonavir:** Proteaz inhibitörleri olup HIV enfeksiyonunun yönetiminde kullanılan ve SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktiviteye sahip olan ilaçlardır. Ancak bu ilaç kombinasyonu standartların ötesinde ek bir fayda sağlamıyor gibi görünmektedir. İnterferon-beta, interferon-alfa ve ribavirin tedavide kullanılan diğer ilaçlardır.

**Konvelasan Plazma:** İyileşen hastaların plazmasındaki antikorların viremiyi baskılayabileceği esasına dayanır. Genellikle iyi tolere edilir ancak transfüzyonla ilgili reaksiyon olabileceği bilinen dikkatli kullanılmalıdır.

**Steroid tedavisi, IVIG ve immün modülatör tedavi:** COVID-19 tedavisinde glukokortikoid steroidlerin rolü artmakta olup yapılan randomize kontrollü (RECOVERY) çok merkezli çalışmada sadece solunum desteği alan hastalar ile karşılaştırıldığında, yetişkin hastaların %28'inde mortalitede azalma saptanmıştır. Ancak çocuklarda steroid tedavisinin etkinliğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma yoktur.

IVIG tedavisi kawasaki hastalığında standart tedavi olup, PIMS'li hastalarda da benzer klinik tablo olması nedeniyle, bildirilen vakalarda sıklıkla tedavide kullanılmaktadır. Kawasaki kriterlerini (klasik ya da inkomplet) karşılayan olgularda IVIG (2 gr/kg) ve aspirin (50-80 mg/kg/g) tedavileri başlanması önerilir.

Bir pilot çalışmada, hastanede yatan COVID-19'lu yetişkin hastalarda interlökin-6 yolunu bloke ederek etki eden tocilizumabın sitokin salınımı ön planda olan hastalarda etkin olduğu bildirilmiştir.

Diğer immünomodülatör tedaviler anakinra, ibrutinib, barcitinib, eculizumab ve monoklonal antikorlardır, ancak bu ilaçlar ile ileri randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Sonuç: SARS-CoV-2 esas olarak solunum yolunu tutar. Mevcut veriler, enfekte çocukların genellikle asemptomatik olduğunu ve semptom geliştiğinde ise sıklıkla hafif semptomlar ile seyrettiğini göstermektedir; bu nedenle çoğunlukla evde semptomatik olarak yönetilebilir.**

**Bununla birlikte, özellikle yüksek riskli çocuklarda (bağışıklığı baskılanmış çocuklar, uzun süreli steroid kullanımı, nefrotik sendrom vb.) daha şiddetli hastalık riski de vardır, şiddetli hastalığın tedavisi de esas olarak destekleyicidir.**

**Çok az sayıda hastada aşırı bağışıklık yanıtı gelişir ve COVID-19 PIMS'e yol açar. Bu durumda tedavi destekleyici tedavi ve immünomodülatörlerdir (3, 4, 5, 8).**

## Ülkemizden bildirilen 2 çocuk vaka serisinde uygulanan tedaviler:

Yayla ve ark., 11 Mart-23 Haziran 2020 tarihleri arasında hastanede takip edilen 220 çocuk hastanın 40'ında (%18.2) bakteriyel enfeksiyon saptanması veya şüphesi üzerine antimikrobiyal tedavi kullanmışlardır. Altı (%2.7) hastada antiviral tedavi kullanılmış olup, 5'inde favipiravir ve hidrosiklorokin kombine olarak 1 hastada ise hidrosiklorokin tek başına kullanılmıştır. IVIG ise 5 hastada antiviral tedaviye ek olarak kullanılmıştır. 1 hastada ise tocilizumab ve konvelasan plazma kullanılmıştır (8).

Yılmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise, Nisan ve Haziran 2020 tarihleri arasında izlenen hastaların tedavisinde azitromisin hastaların 42'sinde (%40), hidrosiklorokin 21'inde (%20), ampirik antibiyotik tedavisi 10'unda (%9.5), oseltamivir 8'inde (% 7.6), lopinavir-ritonavir 4'ünde (% 3.8), favipiravir 1'inde (% 0.9) kullanılmıştır (9).

Çocuklarda kanıta dayalı tanı ve tedavi rehberleri oluşturulabilmesi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Çocuklarda COVID-19 bulaştırıcılığı nasıldır?

Yapılan aile çalışmalarında çocukların büyük çoğunlukla ev içi indeks vaka olmadıkları, sadece yaklaşık %10'unda indeks vaka olabilecekleri gösterilmiştir

Kore'de yapılan ortalama yaşı 15 (10-17) olan 107 çocuk hastayı içeren bir çalışmada sadece birinin enfeksiyonu ev içinde 14 yaşındaki kardeşine bulaştırdığı saptanmıştır. Aynı evde yaşayan anne ve baba ile mesafe kuralına uygun davranmaları sonucunda enfeksiyonun anne ve babaya bulaşmadığı görülmüştür (17).

Ancak, bugüne kadar bildirilen çalışmaların büyük çoğunluğunun karantina döneminde, mesafe kurallarının katı olarak uygulandığı ve okullar kapalı iken yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır.

## Çocuklar COVID-19 pandemisinde okula gidebilir mi?

Okulların açılması ve yüz yüze eğitim en çok tartışılan konu olup, sağlık profesyonelleri arasında da fikir birliği yoktur.

Çocukların enfekte olma ihtimali erişkin popülasyona göre 10 kat daha düşüktür. En önemli soru enfekte çocukların erişkinler ile aynı düzeyde bulaştırıcı olup olmadığıdır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda çocukların primer enfeksiyon kaynağının erişkin olduğu ve çocuktan çocuga bulaşın daha nadir olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde farklı bölgelerde okulların şartları ve

sınıflardaki öğrenci sayısı çok farklı olup yüz yüze eğitime başlanması konusunda lokal kararlar alınmalıdır. Yüz yüze eğitimin başlaması öncesinde çocuklar için güvenli ortamın oluşturulduğundan emin olunmalıdır. Güvenli ortamın sağlanması için küçük sabit gruplar oluşturularak sosyal mesafenin sağlanabilmesi, en az 2 metre mesafe kuralına uyulması, uygun boş alanların yaratılması, şifreler halinde eğitim-öğretim programının düzenlenmesi uygulanabilir. Ortak materyal, ortak oda ve alanların kullanımından kaçınılması, sık el yıkanması, odaların havalandırılması, çevrenin sanitizasyonu mutlaka gereklidir. Açık hava etkinliklerine daha fazla vakit ayrılmalıdır. Bu yaklaşımın uygulanabilirliğini görmek için ilk aşamada sınıflar kısmi açılarak e-öğrenme ile birlikte hibrid bir yaklaşım yapılabilir. Öğretmenler ve okulda çalışan diğer tüm personel bu konularda (mental sağlık, izolasyon, temizlik, uygun güvenli ortamın yaratılması gibi) eğitim almalıdır. Surveyans ile ilgili öğretmenler ve aileler bilgilendirilmeli, eğitilmeli, vakaların okul ortamında tanımlanabilmesi sağlanmalı, test kapasiteleri artırılmalı, vaka izlemi, izolasyon ve karantina önlemleri alınmalıdır. Bunlara ek olarak çocukların tüm aşularının yapılmış olması gereklidir; bu dönemde özellikle influenza aşısının yapılması sağlanmalıdır.

Kuzey Amerika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi, 15.09.2020 tarihli raporunda okulla ilgili bulaş risklerini belirlerken okul göstergeleri dışında genel göstergeler de belirlemiştir. Bu genel göstergeler son 14 gün içinde 100.000 kişiye düşen yeni COVID-19 vakası ve toplumda son 14 günde ortalama PCR testi pozitiflik oranının hesaplanması esasına dayanır (18).

### **Çocuklarda COVID-19'dan korunma önlemleri nelerdir?**

Dünya Sağlık Örgütü beş yaşın üzerindeki çocukların maske takmasını önermektedir. Beş yaşın altındaki çocuklar kendi başlarına maske takıp çıkaramayacakları için önerilmemektedir. Ancak bir erişkinin gözetimi olduğu takdirde takmaları yararlıdır. Dünya Sağlık Örgütü ve Unicef, 6-11 yaşındaki çocuklara; maskeyi kendi başlarına takıp çıkarabiliyorlarsa, bulaşın yüksek olduğu bölgede yaşıyorlarsa, yüksek riskli yaş grubu ile temasları varsa, maskesi kirlendiğinde temiz maskeye ulaşabiliyorsa, maskenin öğrenme yetisi ve psikolojisi üzerinde olumsuz etkisi yoksa takılmasını önermektedir.

12 yaşın üzerinde bütün çocuklar için mesafeyi koruma mümkün değilse, özellikle bulaşın yüksek olduğu bölgelerde, erişkinlere uygulanan yöntemler geçerlidir. Çocuklar da maskeyi takmadan önce 20 saniye süreyle ellerini sabun ile yıkamalı veya dezenfektan uygulamalıdır. Maske çeneyi ve burnu kapatmalıdır.

Çocuklar COVID-19 belirtileri gösteriyorlarsa tanı alınca kadar evde de maske takmalıdır. Evde çocuğa bakan aile bireyi bir metreden daha fazla yaklaşıyorsa maske takmalıdır. Evde COVID-19 şüphesi olan birey varsa çocuk bireye yaklaşırken birey ve çocuk maske takmalıdır.

Çocuklar spor yaparken, koşarken maske takmamalıdır. Ancak yaptıkları spor sırasında başka bir bireyle aralarında en az bir metre mesafe bulunmalıdır. Özürleri nedeniyle maske takamayan çocuklar, konuşma eğitimi alırken ağız hareketleri görünmesi gereken çocuklar maske yerine başını her yönden kapatan siperlik kullanabilir. Ancak siperliklerin maske yerini tutmadığı hatırlanmalıdır (19).

Korunmada faydalı olduğu gösterilmiş takviye gıda ve vitamin desteği yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda plazma D vitamini düzeyi normal sınırlarda olanlarda COVID-19 enfeksiyonunun daha hafif seyirli olduğu görülmüştür. COVID-19 nedeniyle yatış yapılan 216 erişkin hastada retrospektif olarak D vitamini düzeyi ölçülmüş; hafif geçiren hastalarda %96 oranında vitamin D düzeyi normal sınırlarda (30 ng/ml ve üzeri), ağır veya kritik COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin %50'sinden fazlasında ise düşük (20 ng/ml altında) saptanmıştır (20).

Türkiye'de ise Yılmaz ve arkadaşları, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yatış yapılan 40 hasta ile sağlıklı 45 çocukta D vitamini düzeyini karşılaştırmış, COVID-19 ile enfekte hospitalize çocuklarda D vitamini düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ek olarak COVID ile enfekte çocuklarda ateş yüksekliği ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (21).

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olması ve yüksek dozda alınması durumunda toksik olabileceği göz önünde bulundurularak doktor kontrolünde kullanılmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Turkish Ministry of Health, Public Health Agency, COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) Management of Pediatric Cases. Scientific Advisory Board Work. 1<sup>st</sup> September 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38596/0/covid19rehbericocukhastayonetimiveda-vipdf.pdf>
2. COVID-19 Haftalık Durum Raporu 19/10/2020 – 25/10/2020 Türkiye
3. De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, et al. Covid-19 in children: A brief overview after three months experience. Paediatr Respir Rev. 2020 Sep;35:9-14.
4. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. J Pediatr. 2020 Aug;223:199-203.e1.
5. Tanner T, Wahezi DM. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. Paediatr Respir Rev. 2020 Sep;35:81-87.

6. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702.
7. Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020 Aug 27;370:m3249.
8. Cura Yayla BC, Özsürekcı Y, Aykaç K, et al. Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J*. 2020 Oct 23;37(6):341-347.
9. Yılmaz K, Gozupirinçiođlu A, Aktar F, et al. Evaluation of the novel coronavirus disease in Turkish children: Preliminary outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Sep 29;10.1002/ppul.25095.
10. Zimmerman P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020:1–14.
11. Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*. 2020. Feb 14;323(13):1313-1314.
12. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr*. 2020 Sep 1;174(9):868-873.
13. Branco ACCC, Sato MN, Alberca RW. The Possible Dual Role of the ACE2 Receptor in Asthma and Coronavirus (SARS-CoV2) Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Sep 23;10:550571.
14. Bezzerra V, Lucca F, Volpi S, Cipolli M. Does cystic fibrosis constitute an advantage in COVID-19 infection? *Ital J Pediatr*. 2020 Oct 6;46(1):143.
15. Marcinkiewicz J, Mazurek H, Majka G, et al. Are patients with lung cystic fibrosis at increased risk of severe and fatal COVID-19? Interleukin 6 as a predictor of COVID-19 outcomes. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130: 919-920.
16. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):187-190.
17. Kim J, Choe YJ, Lee J, et al. Role of children in household transmission of COVID-19. *Arch Dis Child*. 2020;0:1–3.

18. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/community/schools-child-care/indicators-thresholds-table.pdf>

19. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-children-and-masks-related-to-covid-19>

20. 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. PMID: 33014983.

21. Yılmaz K, Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol*. 2020 Dec;55(12):3595-3601.



## 22. SARS-CoV-2 aşılıarı

Prof. Dr. Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara  
makova@hacettepe.edu.tr



Aralık 2019 tarihinden bu yana tüm dünyada son yüzyılın en ciddi sağlık sorununu oluşturan COVID-19 pandemisi, Kuzey Yarımküre’de kış aylarının gelmesi ile birlikte bulaşma hızını artırmış ve 2020 Kasım ayı sonu itibariyle global ölçekte günlük 500.000’i aşan yeni olgu ve 10.000’i aşan rakamlarda ölüm görülmeye başlanmıştır. Hastalıkta korunmada maske kullanımını halen bilinen en etkili yöntemi oluşturmaktadır. Bunun yanısıra enfeksiyonun damlacık ve kısmen de aerosol yoluyla bulaşması, hastalığın yayılımındaki en önemli faktörün kişilerin yakın mesafelerde ve kapalı ortamlarda başkalarıyla temas etmesi olduğunu ortaya koymaktadır.

2020 yılının bahar aylarında uygulamaya konulan kapatma önlemleri salgının ilk aşamasında oldukça etkili olarak, olgu sayılarında ciddi şekilde azalmaya yol açsa da, yaz boyunca önlemlerde gevşeme ve havaların soğumasını takiben salgın eskisinden de şiddetle geri dönmüş bulunmaktadır. Bütün bu faktörlere ek olarak toplumlarda alınan önlemlerin bir yandan sosyal ve çalışma hayatı diğer taraftan da ülke ekonomileri üzerinde yarattığı olumsuz etkiler toplumda “pandemi yorgunluğu” olarak adlandırılan reaksiyonlara neden olmakta, sonuçta kişilerin bulaşmaya karşı almaları gereken önlemlere yeterli önemi göstermemesi hali de ciddi bir toplumsal sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

COVID-19 pandemisinin seyrini etkilemesi beklenen en az beş farklı durum söz konusudur. Bunlar:

- 1) Virüsün mutasyona uğrayarak hastalık yapma etkisini kaybetmesi
- 2) Toplumda hastalığı geçirerek bağışıklık kazananların kritik bir orana ulaşması sonrası hastalığın yayılımının durması (sürü bağışıklığı/toplumsal bağışıklık-“herd immunity”)
- 3) Hastalığa karşı etkin tedavi veya profilaksi yöntemlerinin bulunması
- 4) Kişilerin hastalığa genetik yatkınlıklarını belirleyecek faktörlerin saptanarak buna göre geliştirilecek “kişiselleştirilmiş” tıp uygulamaları
- 5) Aşılama ile toplumda yaygın bağışıklık sağlanması

Bunlar arasında kısa sürede gerçekleşme olasılığı en yüksek görülen durum aşılama değildir. Halen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kayıt altına alınmış ve klinik çalışmalarda denenmiş 52 aşı adayı varken, klinik öncesi çalışmalarda kullanılan 1624 aday molekül olduğu bildirilmektedir (2).

Kısaca hatırlatmak gerekirse, yeni aşı geliştirme çalışmaları aynen yeni ilaç geliştirilmesinde olduğu gibi esas olarak 4 fazda gerçekleştirilmektedir (3). 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 denemektedir. Klasik bir Faz II çalışmasında gönüllü sayısı 400-1000 arasındadır. Bu aşamada da etkin ve güvenilir olduğu gösterilen aşı onbinlerle 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 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.

Halen COVID-19 için geliştirilen ve ruhsatlanma öncesi son klinik değerlendirme fazı olan Faz III çalışmalarda toplam 13 aşı adayı bulunmaktadır (2). Bu aşuların genel özellikleri Tablo 22.1’de gösterilmiştir. Bu 11 aşı içinde 4 tanesi virüsün inaktive edilmesiyle elde edilirken, 4 aşıda insanda replike olma özelliğini kaybetmiş adenovirusların viral vektör olarak kullanılarak SARS-CoV-2’ye özgül genetik materyalin antijen olarak insan verilmesi yöntemi kullanılmaktadır. Halen Faz III çalışmaları tamamlanarak, öncül sonuçları duyurulan iki aşıda ise virüsün diken (“spike”) proteinlerini kodlayan m-RNA’nın bir lipid nanomolekül içinde aşı olarak kullanımı söz konusudur. Son olarak virüsün antijenik özellikteki proteinlerinin mikroskopik partiküller üzerine yerleştirilmesi ile hazırlanan bir başka aşı da halen Faz III çalışmalarda denemektedir.

Tabloda gösterilen aşular içinde Faz III çalışma sonuçlarını duyuran 3 aşı ile halen ülkemizde bir Faz III çalışmada denenmekte olan Sinovac aşısına ilişkin kısa değerlendirmeler aşağıda sunulmuştur.

**BionThec/Fosun Pharma/Pfizer aşısı:** Yukarıda da belirtildiği üzere lipid nanomoleküller içine yerleştirilmiş, virüsün diken proteinini kodlayan mRNA ile geliştirilen bu aşı yaklaşık 44.000 gönüllüde plasebo kontrollü olarak kullanılmıştır. Çalışmaya ilişkin erken sonuçlar 11 Aralık 2020 tarihinde yayınlanmış olup, veriler aşının genel etkinliğinin %95, 65 yaş üzeri kişilerde de %94 olarak saptandığına işaret etmektedir (4). Çalışma sırasında aşıya ilişkin ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Bu aşı Türkiye’de de yaklaşık 500 gönüllü üzerinde çift-kör, plasebo kontrollü olarak kullanılmış olup, tüm gönüllülere 2. doz aşısı yapılmıştır. Bu gönüllü topluluğunda da şimdiye dek beklenen dışında ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Çalışma protokolü gereği gönüllüler aşısı uygulaması sonrası 2 yıl süreyle izlenecektir. mRNA aşılarının genel özelliği olarak, bu aşının da çok düşük ısılarla saklanmak zorunda olması geniş insan topluluklarının aşılması sırasında lojistik anlamda karşılaşılabilecek en önemli sorunu oluşturmaktadır. Üretici firmasının verdiği bilgilere göre aşısı -70°C’de 6 ay, firma tarafından geliştirilen özel koruyucu taşıma kaplarında 15 gün süreyle muhafaza edilebilmekte, normal buzdolabı ısısında ise 5 gün süreyle dayanmaktadır. Üretici firma 2020 yılı sonuna kadar 50 milyon doz üretebileceğini, bu rakamın 2021 yılı sonuna kadar 1,3 milyar doza ulaşacağını belirtmektedir. Bu aşısı 11 Aralık 2020 tarihi itibarıyla İngiltere, ABD, Kanada, Bahreyn, Suudi Arabistan ve Meksika sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır.

**Moderna/NIAID aşısı:** Bu aşısı da bir önceki gibi bir mRNA aşısı olup, ABD’de yapılan Faz III çalışmada yaklaşık 30.000 gönüllüde plasebo kontrollü olarak kullanılmıştır. Firma tarafından 16 Kasım’da açıklanan sonuçlara göre aşının etkinliği %94,5 olarak belirtilmiştir (5). 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. Aşıyla yapılan Faz I çalışmaya katılan gönüllülerin takip sonuçlarına göre aşısıyla serumda gelişen nötralizan antikorlar 2. doz aşısından sonra 90 güne kadar devam etmektedir (6). Aşının stabilitesi -20 °C’de 6 ay, 2-8 °C’de 30 gün ve oda ısısında 24 saat olarak belirlenmiştir. Aşının bu yıl sonuna kadar 20 milyona doza varan miktarlarda sağlanabileceği, 2021 yıl sonuna kadar 500 milyon ile 1 milyar doz miktarında üretilebileceği bildirilmiştir.

**Oxford/Astra-Zeneca aşısı:** Bu aşısı virüsün diken proteinini kodlayan genetik materyalinin non-replikatif bir şempanze adenovirüsü aracılığı ile 0 ve 28. günlerde iki doz uygulanmasıyla İngiltere ve Brezilya’da 11.000 gönüllü üzerinde Faz III, plasebo kontrollü çalışmalarda denenmiştir. 4 Kasım tarihine kadar alınan aşısı çalışmasının sonuçları 23 Kasım tarihinde rapor edilmiştir. İlginç bir biçimde İngiltere’de yapılan çalışmada 2471 gönüllü yanlılıkla aşının ilk

dozunu yarı miktarda almış, takibeden 2. aşılama ise tam doz aşısı ile yapılmıştır. Bu grupta antikor gelişme oranı %90 olarak saptanırken, her iki aşısının da tam doz yapıldığı 8895 gönüllüde antikor gelişme oranı %62 olarak bulunmuştur (7). Bu durumun nedeni henüz açıklanamamakta birlikte, öne sürülen varsayımlar arasında, düşük dozdaki ilk aşının T hücre yanıtını daha iyi uyardığı veya adenovirüs vektörüne karşı da gelişmesi olası antikorların düşük dozda daha az geliştiği veya hiç gelişmediği ya da düşük dozun “hafıza” immün hücreleri daha iyi uyardığı olasılıkları yer almaktadır (8). Çalışma sırasında aşının uygulandığı bir gönüllüde transvers miyelit gelişmesi sonucu çalışma bir süre durdurulmuş, ancak önce İngiltere ve Brezilya’da sonra ABD’de Eylül ayından itibaren çalışmanın devamına izin verilmiştir. Eğer bu sonuçlarla ruhsat otoritelerinden onay alındığı takdirde 2020 yılı sonuna kadar 200 milyon doz hazır edilebilecek ve takiben her ay 100-200 milyon doz aşının üretilebileceği açıklanmıştır. Bu aşının önemli özelliklerinden birisi diğer iki aşısı kıyasla çok daha ucuz olması (doz başına fiyat 3-4 USD) ve standart buzdolabı ısısında uzun süre saklanabilmesidir.

**Sinovac aşısı:** Bu aşısı Çin kökenli bir üretici tarafından üretilen inaktive virüs aşısı olarak halen Brezilya, Türkiye, Endonezya, Çin ve Şili’deki Faz III çalışmalarda denenmektedir. 17 Kasım tarihinde yayınlanan ve Çin’de Temmuz ayında tamamlanan kombine Faz I/II sonuçlarına göre aşısı Faz I ‘de 144, Faz II’de 600 gönüllüde denenmiştir (9). Faz II aşamasında kullanılan ve halen Faz III çalışmalarda da denenilen aşısı biyoreaktör yöntemi ile üretilmiş olup, bu aşının içeriğindeki antijenik özelliğe sahip diken protein konsantrasyonu Faz I’deki aşısı kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek saptanmıştır. Halen Faz III çalışmalarda 3 mcg dozunda ve 0-14 aralığında kullanılmaktadır. Bu doz ve doz aralığında Faz II çalışmalarındaki gönüllülerde %92 düzeyinde antikor geliştiği saptanmış, buna karşın gönüllülerin %33’ünde ciddi olmayan düzeyde ve çoğunluğu baş ağrısı, halsizlik, ateş, enjeksiyon yerinde ağrı şeklinde tanımlanan yan etkiler gözlenmiştir. 20 Kasım itibarıyla aşısı Brezilya’da yaklaşık 11.000 gönüllüde, Endonezya’da 1620 gönüllüde çift kör, plasebo kontrollü randomize bir biçimde uygulanmış, ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Çin’de 31 Ekim tarihi itibarıyla 13-17 yaş arası gönüllülerde bir Faz III çalışma başlamış, Şili’de ise erişkin yaş grubunda bir Faz III çalışma için onay alınmıştır. Aşıya, Çin’deki sağlık otoritesi tarafından erken onay verilmiş ve 20 Kasım itibarıyla yüksek riskli olduğu varsayılan yaklaşık 305.726 gönüllüye 494.300 doz aşısı uygulanmıştır. Bu grupta saptanan yaklaşık 29.000 adverse olay içinde yaşamı tehdit edecek boyutta bir durum saptanmamıştır. Türkiye’deki Faz III çalışma halen 12 ildeki 25 merkezde çift kör, plasebo kontrollü olarak sürdürülmekte olup, gönüllüler içinde ilk aşamada sadece sağlık personeline 1:1 randomizasyonla yapılan çalışma 20 Kasım tarihinden itibaren tüm gönüllülere açılmış ve randomizasyon şeması 2:1 (aşısı:plasebo) olacak şekilde uyarlanmıştır. 10 Aralık tarihi itibarıyla 3612 gönüllüye 4730 doz aşısı uygulanmış, bunlar içinde 323 gönüllüde 625 advers olay saptanmıştır. Çalışmanın büyüklüğü yaklaşık 12.450

gönüllü olarak planlanmıştır. Aşının etkinliğinin %60 ve üzerinde saptanması durumunda plasebo kolunda olan gönüllülere de aşı uygulanacaktır.

**Aşı çalışmalarında yanıt bekleyen sorular:** Halen klinik çalışmalarda denenmekte olan aşıların birbirlerine kıyasla daha üstün veya güvenli olduğunu gösteren, aynı çalışma içinde farklı aşıların birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma söz konusu değildir. Öncül sonuçlar yüksek risk gruplarında (yaşlılar, kronik hastalığı olanlar vb) aşının etkili olduğunu belirtse de henüz bu etkinliğe ilişkin verilerin ayrıntıları bilinmemektedir. Halen klinik etkinliği gösterilen aşılar bu etkinliğin ne kadar süreyle devam edeceği, ilave bir rapel dozu gerekip gerekmeyeceği, aşının sadece hastalığı önlemekle kalmayıp, bulaşmayı da engelleyip engellemeyeceği bilinmemektedir (10). Etkin bir toplumsal bağışıklığın ancak toplumun en az %60'nın hastalığa karşı (aşı veya doğal bağışıklık yoluyla) immünite kazanması sonucu sağlanabileceği tahmin edilmekte, ancak bu kadar büyük bir nüfusu aşımak için gerekli olan aşı miktarının 2021 yılı ortalarına kadar sağlanamayabileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca aşı reddi ve aşı korkusu gibi durumların yaygın bağışıklık sağlama stratejilerine önemli engel teşkil etme riski de bulunmaktadır. Yakın zamanda ABD'de yapılan geniş ölçekli araştırmalarda teddit etmeden aşı olmayı kabul edecek kişilerin oranı %61 olarak belirlenmiştir (11). Ondokuz ülkede 13.426 kişide yapılan bir başka araştırmada bu oran %71.5 olarak saptanmıştır (12).

**Erken aşı ruhsatı sonrasında aşı çalışmalarında ortaya çıkabilecek etik sorunlar:** Eğer bir ya da birden fazla aşı bir ülkede ruhsat olarak kullanılmaya başlayacak olursa, plasebo kontrollü bir aşı çalışması yapmak etik olarak mümkün olmayabilecektir (13). Bu durumda gönüllülerden yeniden bilgilendirilmiş onam alınması ve çalışmanın körlüğünün bozularak plasebo kolundaki gönüllülere durumlarının açıklanması ve bu kişilerin aşı olmak üzere olanaklarını değerlendirmesi gerekebilecektir. Ruhsat almış aşıların varlığında ancak bu aşılarla halen geliştirilmekte olan aşıların karşılaştırılacağı eşdeğerlik çalışmaları veya ruhsatlı iki aşının karşılaştırılacağı Faz IV türü çalışmalar yapılabilecek, aşıların uzun süreli etkinliği ve güvenliğini değerlendirmek ise yapılacak prospektif, gözlemsel çalışmalarla mümkün olabilecektir.

**Tablo 22.1.** Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 geliştirilmekte olan aşı listesinde yer alan ve Faz III klinik çalışmalarda kullanılan aşılar

Üretici Firma-Kurum/Ülke	Aşı tipi	Doz sayısı	Doz aralığı
Sinovac- Çin	İnaktive	2	0-14 gün
Wuhan IBP/ Sinopharm- Çin	İnaktive	2	0-21 gün
Beijing IBP/ Sinopharm- Çin	İnaktive	2	0-21 gün
Bharat Biotech- Hindistan	İnaktive	2	0-28 gün
Oxford Üniv./ AstraZeneca-İngiltere	Non-replike viral vektör-ChAdOx1-S	2	0-28 gün
Cansino BIB- Çin	Non-replike viral vektör-Adenovirüs Tip 5	1	
Gamaleya Ens.- Rusya	Non-replike viral vektör- 2 ayrı tip adenovirüs	2	0-21 gün
Janssen- ABD	Non-replike viral vektör-Adenovirüs tip 26	1 veya 2	0-56 gün
Novavax- ABD	Protein subunit	2	0-21 gün
Moderna/NIAID- ABD	Enkapsüle mRNA	2	0-28 gün
Bionthec/Fosun Pharma/Pfizer-Almanya/ABD	Enkapsüle mRNA	2	0-28 gün
Anhui Zhifei Longcom BP/Chinese Academy of Sciences-Çin	Protein subunit	3	0-28-56 gün
Medicago Inc., Kanada	Tütün yaprağı kökenli virüs benzeri partikül ve AS03 adjuvanı	2	0-21 gün

## Kaynaklar

1. Harvey N. The concept of “fatigue” in tackling covid-19. *Thebmjopinion*. October 26, 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/26/the-concept-of-fatigue-in-tackling-covid-19/>
2. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. November 12, 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine testing and the approval process. <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/test-approve.html>
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020 December 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
5. Moderna. Moderna’s COVID-19 Vaccine Candidate Meets its Primary Efficacy Endpoint in the First Interim Analysis of the Phase 3 COVE Study. November 16, 2020. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/modernas-covid-19-vaccine-candidate-meets-its-primary-efficacy>
6. Widge AT, Roupel NG, Jackson LA, et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med*. 2020 December 3. doi: 10.1056/NEJMc2032195.
7. 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*. 2020 8 December. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
8. Callaway E. Why Oxford’s positive COVID vaccine results are puzzling scientists. *Nature*. November 23 2020.
9. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov 17:S1473-3099(20)30843-4.
10. Subbarao K. COVID-19 vaccines: time to talk about the uncertainties. *Nature*. 2020 Oct;586(7830):475.
11. CIDRAP. Who will accept a COVID-19 vaccine? October 21, 2020. <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/10/who-will-accept-covid-19-vaccine>
12. Lazarus JV, Rtazan SC, Palayev A, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nature Medicine*. 2020 Oct 20: 1-4.
13. Dal-Re R, Caplan AL, Gluud C, et al. Ethical and scientific considerations regarding the early approval and deployment of a COVID-19 vaccine. *Ann Intern Med*. 2020 Nov 20: M20-7357.

## 23. COVID-19'da pulmoner rehabilitasyon

Prof. Dr. Deniz İnal İnce, Fizyoterapist

Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, Ankara

dince@hacettepe.edu.tr



### Hafif-orta şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda akut dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Hafif-orta şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren olguların havayolu sekresyon yükü son derece azdır. Solunum fizyoterapisi hastalığın seyri üzerinde etkili değildir. Bu dönemde hastaların mümkün olduğunca aktif kalması önerilir (1, 2).

### Viral pnömoni ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda akut dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Viral pnömoni ile seyreden COVID-19 hastalarında solunum egzersizleri ve havayolu temizleme teknikleri uygulanması genel olarak gerekli olmaz (3-5). Eksudatif konsolidasyon, etkisiz öksürük, sekresyon temizlenmesinde güçlük olan ve spesifik komorbiditeleri olan olgularda (kronik solunum hastalıkları ve nöromusküler hastalıklar) bireysel temelde multidisipliner ekip kararı uygulanması düşünülebilir (1, 4). Hastaların mümkün olduğunda mobilize olmaları için aktif mobilizasyon protokolü ve üst/alt ekstremitte egzersizleri uygulanmalıdır (4). Egzersiz uygulamaları ve mobilizasyon, video görüntüleme sistemi ile dışarıdan komutla, telerehabilitasyon (eğitim videoları, görüntülü görüşme, telefonla görüşme) veya basılı materyal (broşür) desteği ile gerçekleştirilebilir (1). Hastayla <2 metre temas gereken durumlarda, kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanılması gerekir (1, 3).

### Yoğun bakımda izlenen ve mekanik ventilasyon uygulanması gereken şiddetli olgularda pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Ağır viral pnömoni, eşlik eden başta ARDS ve çoklu organ yetmezliği, mekanik ventilasyon uygulanmasını gerektirebilir. Bilinci kapalı olgularda, yüzükoyun pozisyonlama ve pasif eklem hareketleri uygulanabilir. Bilinci açık hastada pozisyonlama (30-45° **yüksek yatış**), sedasyon ve klinik stabilite izin verdiğinde erken mobilizasyon ve pasif/aktif egzersiz (yatak başı bisikleti dahil) yapılabilir (1, 3, 4, 6). Uzamış mekanik ventilasyonda ve ayırma döneminde güvenlik ve

etkinlik değerlendirmesine göre, bireysel temelde multidisipliner ekip kararı ile modifiye Borg Skalası kullanılarak, düşük şiddetli solunum kas eğitimi yapılabilir (1). Yardımcı cihazların virüs taşıma riski nedeni ile hijyen ve enfeksiyon kontrol önlemleri izlenmelidir (1). Hasta ile yakın temas (<2 metre) gerektiğinde, yüksek koruyuculuğu olan KKE kullanılmalıdır (1,3). Solunum egzersizleri, yardımcı cihaz kullanılarak yapılan uygulamalar, havayolu temizleme teknikleri, egzersiz eğitimi, solunum kas eğitimi, solunum sıkıntısı ve solunum işinde artış, hızlı yüzeysel solunum paterni ve kan gazlarında bozulmaya ve aerosol yayılımına neden olabilir (4, 5). Bireysel temelde, güvenlik ve etkinlik değerlendirmesine göre, multidisipliner ekip kararı uygulamaları düşünülebilir (4,5). Hastanın ventilatör devresinden ayrılmasını gerektiren uygulamalar, aerosol üretebilir, kullanılmamalıdır (1-3, 5).

### İlk 6-8 haftalık post akut dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Viral pnömoni olgularında, hastaneden eve taburculuk döneminde fiziksel performans ve günlük yaşam aktivitelerine ilişkin fonksiyon kayıpları, yaşam kalitesi etkilenimi, anksiyete ve depresyon ortaya çıkar (7). Yoğun bakıma yatışı yapılan ağır pnömoni hastalarında, yoğun bakımda kazanılmış zayıflık, fiziksel problemler (solunum problemleri, egzersiz kapasitesinde azalma, aktivite limitasyonu, yorgunluk), kognitif bozukluklar (hafıza, dikkat ve yönetsel beceriler) ve mental sağlık problemleri (depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu, uyku bozuklukları) görülebilir (3, 7, 8). COVID-19 enfeksiyonunda post akut dönemde başta dispne ve yorgunluk olmak üzere geniş semptom aralığının varlığı, multisistem tutulumu ve şiddetli COVID-19 komplikasyonları nedeni ile kapsamlı pulmoner rehabilitasyon ihtiyacı bulunmaktadır (7-9).

Post akut ilk 6-8 haftada, düşük şiddetli (<3 MET, Modifiye Borg Skalası'nda dispne ve/veya yorgunluk için ≤3 puan) ve semptomlara göre ilerletilen fiziksel aktivite ve egzersizler önerilmektedir. Egzersiz ile desaturasyon ortaya çıkabilir (6). Bu dönemde grup egzersizleri yapılmamalıdır (8). Ekipman kullanılmadan, çok az ekipman kullanarak veya vücut ağırlığı kullanılarak, basit, dereceli fonksiyonel kuvvetlendirme yapılabilir. Özellikle egzersiz uygulamaları sırasında senkron (gerçek zamanlı) olmak üzere telerehabilitasyon (görüntülü arama, eğitim videoları, kamera ile görüşme) uygulanabilir (10). Bulaş riskinin devam ettiği bu dönemde, solunum fonksiyon testi, egzersiz testi, orta-yüksek şiddetli egzersiz eğitimi ve dirençli egzersiz eğitimi yapılmamalıdır (6). Hastaların değerlendirilmesinde Post-COVID Fonksiyonel Durum Skalası kullanılabilir (11). Bu skalanın Türkçe versiyon çalışması devam etmektedir.

### 6-8 hafta sonrasındaki post akut dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

Semptomların 12 haftadan uzun sürmesi durumu, Post-COVID sendromu olarak kabul edilmektedir (9). COVID-19 enfeksiyonu sonrası bulaş riskinin olmadığı ilk 6-8 haftalık dönem sonrasında, solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti, periferik kas kuvveti (Medical Research Council Değerlendirme Sistemi, el kavrama kuvveti, 1 dakika otur kalk testi), egzersiz kapasitesi (altı dakika yürüme testi), yürüme hızı (4 metre yürüme testi), denge (Berg Denge Skalası), kognitif fonksiyon ve psikososyal durum değerlendirilebilir (6, 12). Hastaların uzun dönem bakım ile ilgili ihtiyaçları (mekanik ventilasyondan ve trakeostomiden ayırma), dispne ve yorgunluk semptomları, sekresyon ve yutma problemlerinin yönetimi gerekli olabilir. Fonksiyon kaybının düzeltilmesinde mobilizasyon, periferik kaslara kuvvetlendirme, alt ve üst ekstremitte aerobik egzersiz eğitimi, esneklik egzersizleri, gerekli ise, nöromusküler elektrik stimülasyonu ve solunum kas eğitimi uygulanabilir (3, 8, 10). Egzersiz eğitiminde kardiyak hasar ve eşlik eden komorbiditeler dikkate alınmalıdır (8). Fiziksel aktivite için aktivite danışmanlığı sağlanabilir <sup>[3,6,8]</sup>. Ev temelli pulmoner rehabilitasyon modeli kapsamında telerehabilitasyon uygulanabilir; egzersiz sırasında gerçek zamanlı takip kullanılabilir (13).

### Kronik dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimi var mıdır?

COVID-19 enfeksiyonunun kronik döneminde pulmoner rehabilitasyon ile bilgiler yetersizdir. Pulmoner rehabilitasyonun, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, dispne ve yorgunluk algısı ve işe dönüş konusundaki kanıtlanmış etkinliği (14), COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen hastaların ihtiyaçlarına yönelik supervize (hastane/merkez temelli) veya ev temelli kapsamlı pulmoner rehabilitasyon modellerinin uygulanmasına olanak sağlayabilir. Bu amaçla, telerehabilitasyon uygulamaları kullanılabilir. Ülkemizin enfeksiyon kontrol politikaları izin verdiğinde, bireysel pulmoner rehabilitasyon ihtiyaçlarını ele almak için rutin takip yapılabilir.

### 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):1444–1457.
2. Vaes AW, Machado FVC, Meys R, et al. Care dependency in non-hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(9):2946.
3. 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.

4. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother*. 2020;66:73-82.
5. Lanzaeri 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;90:1285.
6. 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 Aug 13;56(6):2002197.
7. 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: 2002096.
8. Sheeny LM. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(2):e19462.
9. Goertz 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; 6:00542-2020.
10. Wootton SL, King M, Alison JA, et al. COVID-19 rehabilitation delivered via a telehealth pulmonary rehabilitation model: a case series. *Respir Case Reports*. 2020;8(8):e00669.
11. KloK FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020 Jul 2;56(1):2001494.
12. Kiekens C, Boldrini P, Andreoli A, et al. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. “Instant paper from the field” on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56(3):323-326.
13. Gautam AP, Arena R, Snehil Dixit S, et al. Pulmonary rehabilitation in COVID-19 pandemic era: the need for a revised approach. *Respirology*. 2020;25(12):1320-1322.
14. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.