

COVID-19 AKADEMİ KONSENSUS RAPORLARI



Editörler

Prof. Dr. Canan AĞALAR

Doç. Dr. Yasemin ÇAĞ



**TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ**

COVID-19 Akademi Konsensus Raporları

Yayıncı Kuruluş: BİLİMSEL TIP YAYINEVİ

Genel Koordinatör: Ecz. İbrahim ÇEVİK

“COVID-19 Akademi Konsensus Raporları” kitabının basım ve yayın hakları BİLİMSEL TIP YAYINEVİ’ne aittir. Bu kitabın hiçbir bölümü yayıncının yazılı izni olmaksızın basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi yöntemlerle elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz, ancak kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

Ankara, 2022

e-ISBN: 978-605-4488-87-2

bilimsel tıp
yayınevi
www.bilimseltipyayinevi.com

Yayıncı Kuruluş: BİLİMSEL TIP YAYINEVİ
Bükreş Sokak No: 3/20 Kavaklıdere/ANKARA
Tel: 0312 426 47 47 • 0312 466 23 11
Faks: 0312 426 93 93
e-posta: bilimsel@bilimseltipyayinevi.com
www.bilimseltipyayinevi.com

Editörler ve Yazarlar

EDİTÖRLER

Canan Ağalar

Fenerbahçe Üniversitesi, Medicana Ataşehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yasemin Çağ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

YAZARLAR

Canan Ağalar

Fenerbahçe Üniversitesi, Medicana Ataşehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Kezban Aslan Kara

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

Selma Ateş

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

İsmail Yaşar Avcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Sibel Başaran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana

Aliye Baştuğ

Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Oya Baydar Toprak

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Hürrem Bodur

Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

İlkay Bozkurt

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Aslıhan Candevir

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Yasemin Çağ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Güven Çelebi

Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Zonguldak

Mustafa Kemal Çelen

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

İlhami Çelik

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

İlyas Dökmetaş

SBÜ Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Rabia Eker Akıllı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Nurettin Erben

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Serpil Erol

İstanbul Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Gülden Eser Karlıdağ

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ

Fusun Eyüboğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Emekli Öğretim Üyesi

Rahmet Güner

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Oğuz Karabay

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

Görkem Karakaş Uğurlu

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

İlkay Karaoğlu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

Ali Kaya

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

Selçuk Kaya

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Bircan Kayaaslan

Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Selçuk Kılıç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Savunma Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik Nükleer Tehditler Anabilim Dalı, Ankara

İftihar Köksal

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Süheyla Kömür

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Şükran Köse

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Behice Kurtaran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Recep Öztürk

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Mehmet Parlak

Medical Park Göztepe Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Sadrettin Pençe

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Hüsnü Pullukçu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Fatma Sırmatel

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

Oğuz Reşat Sipahi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Süha Şen

İskenderun Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Hatay

İrfan Şencan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Alper Şener

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Meltem Taşbakan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Yeşim Taşova

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Bahri Teker

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Selma Tosun

SBÜ, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Ali Tefik Uncu

Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Konya

Haluk Vahaboğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Meltem Arzu Yetkin

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Anabilim Dalı, Giresun

**Soyadlara göre alfabetik olarak sıralanmıştır.*

İçindekiler

VIROLOJİK TANI, MUTASYON İZLEMİ, SARS-CoV-2 RE-ENFEKSİYON	1
COVID-19: Virolojik Tanı.....	1
Mutasyon İzlemi.....	13
SARS-CoV-2 Re-Enfeksiyon.....	17
COVID-19 HASTALARIN İZLEMİ	21
Asemptomatik ve Semptomatik Olguların İzlenmesi	21
Diabetes Hastalarında, Kalp Hastalığı Olanlarda ve Gebelerde COVID-19 Enfeksiyonu	24
İmmünsupresif Hastalar	27
Yoğun Bakım Ünitesinde COVID-19 Hasta İzlemi.....	31
COVID-19 İÇİN ANTİVİRAL TEDAVİ ÖNERİLERİ	42
TEDAVİ-ANTİVİRAL DIŞI TEDAVİ	48
Koagülopati Yönetimi	48
Konvelasan Plazma.....	53
İmmünglobülinler.....	59
Monoklonal Antikorlar	62
IL-1 İnhibitörleri.....	67
IL-6 İnhibitörleri.....	74
Kortikosteroid Tedavisi	87
Baricitinib	109
PANDEMİ DÖNEMİNDE BAĞIŞIKLAMA	112
COVID-19 Aşıları	112
COVID Aşılarının Etkililiği-Etkinliği.....	117
COVID Aşılamaında Olası Zorluklar Nelerdir?	120
POST-COVID-19 DÖNEMİ TANIMLAR, SORUNLAR VE İZLEME MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM	122
Post COVID-19 Tanımlar.....	122
COVID-19'un Uzun Dönem Solunumsal Etkileri.....	127
COVID-19 İyileşme Dönemi ve Sonrasında Görülebilen Kardiyovasküler Komplikasyonlar (Post-COVID-19 Kardiyak Sendrom)	132
Post COVID-19 Sendromunda Tromboembolik Komplikasyonlar, Antikoagülasyon Endikasyonları ve Süresi	140

COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Nörolojik Sendromlar.....	143
COVID-19 Post Akut Dönem Rehabilitasyon Önerileri	147
COVID-19 Hastalığı Sonrası Dönem ve Psikiyatrik Sorunlar	151
COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE UYGULAMALARIN HUKUKİ SÜRECİ RAPOR	154
COVID Aşılmasında Olası Zorluklar Nelerdir?	154
SAĞLIK ÇALIŞANLARININ COVID-19 PANDEMİSİNDE YAŞADIĞI SORUNLAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ.....	163
Sağlık Çalışanlarının Yönetimle İlgili Yaşadığı Sorunlar	163
Hastanelerin Pandemi Organizasyonu ile Yaşanan Sorunlar ve Çözüm Önerileri	165
Hastanelerin Yapısal Özellikleri Nedeniyle Yaşanan Sorunlar	167
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Hekimlerinin Pandemideki Rolü	181
Sağlık Çalışanları ve COVID-19.....	184
COVID-19'un Sağlık Çalışanlarının Ruhsal Durumuna Etkisi.....	187

Ön söz

Değerli meslektaşlarımız

COVID-19 tüm bilgilerimizi, standartlarımızı, uygulamalarımızı, değer yargılarımızı gözden geçirmemize neden olan bir hastalık olarak tarihe damga vurdu. Daha önce hiç görülmemiş bir hızla yayılan bu pandemi yüksek iletişim merceğinde, dünya ekonomisi gölgesinde ilerdi. Bu koşullar altında sağlık çalışanlarının hedefi mortalite ve morbiditeyi azaltacak etkin, doğru tedaviyi bulup uygulamaktı. Bu amaçla hızlıca farklı tedavi uygulamaları ön denetleme olmaksızın olayın aciliyeti nedeniyle yayınlandı. Biz de uzmanlık derneği olarak bu kaotik süreçte artan hasta yükü nedeniyle hızlıca konuyla ilgili bir akademi planladık. Akademide konu ile ilgili ilgili uzmanlar görev aldı. Çok yeni bu hastalıkla ilgili olarak ülkemizin her köşesindeki hekimlerin bilgi düzeyini eşitlemek, hastalığın tanısında ve takibinde önemli parametreleri belirlemek, etkin olan tedavinin uygulanmasını sağlamak, korunma için alınması gereken önlemleri değerlendirmek amaçlanarak zor koşullar altında toplandı. Akademide bazen bilgi ve deneyim paylaşımı bazen tartışarak konular gruplar halinde gözden geçirildi. Yoğun temposuna rağmen görev almayı kabul eden tüm hocalarımıza teşekkürü borç biliyoruz.

Kendi yaşamını hiçe sayarak ailesinden uzak, hastasının yaşamı için canını tehlikeye atan tüm sağlık çalışanlarına ve bu amaçla yaşamını kaybeden meslektaşlarımıza ithaf etmek istiyoruz.

Bu pandemiden çok şey öğrendik. Gelecek salgınlar için bu deneyimlerin önemine inanıyoruz. Akademi notlarını kitap haline getirerek yapılan çalışmalara ulaşımı kolaylaştırmayı hedefledik. Hepimize yol gösterici olması dileğimizle...

Editör

Prof. Dr. Canan Ağalar

VİROLOJİK TANI, MUTASYON İZLEMİ, SARS-CoV-2 RE-ENFEKSİYON

COVID-19: Virolojik Tanı

Selçuk Kılıç¹, İrfan Şencan²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Savunma Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik Nükleer Tehditler Anabilim Dalı, Ankara

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun laboratuvar tanısı, birincil olarak semptomatik hastalarda COVID-19 kliniğinin doğrulanması ve benzer klinik durumlardan ayırt edilerek tedavinin yönlendirilmesi amacıyla uygulanır. Laboratuvar tanı ayrıca bulaştırıcı bireylerin belirlenmesi, izolasyonu, temaslıların takibi ve izolasyonun sonlandırılmasındaki rolü nedeniyle halk sağlığına yönelik amaçlar için de kullanılmaktadır (1,2).

1918 İspanyol gribinden sonraki yaşanan bu en büyük pandemide, hızlı halk sağlığı yanıtının verilmesi için hızlı ve doğru tanı konulmasına yönelik olarak var olan uygulamaların tüm sınırlarını zorlayarak hem tanı hem de tarama amaçlı uygulanan testlerde muazzam ölçüde gelişmeler ve yeniliklere yol açmıştır (3,4).

COVID-19 Tanısına Yönelik Genel Bilgiler

Viral yük:

Çalışmalar, SARS-CoV-2 RNA'nın

- Üst solunum yolu (ÜSY) örneklerinde semptomların başlamasından 2-3 gün önce tespit edilebileceğini, semptomlar başladıktan 5-7 gün içerisinde tepe noktasına ulaştığı ve antikor yanıtının gelişmesiyle yavaşça düşmeye başladığını göstermiştir.
- Alt solunum yolu (ASY) örneklerinde hastalığın başlangıcından itibaren üç hafta boyunca RNA pozitifliğinin devam ettiği gözlenmiştir (5-10).

Bununla birlikte, RNA klirensi, özellikle çok ağır olgularda artan antikor konsantrasyonları ile her zaman ilişkili değildir (7,9,11).

Virüsün özellikle uzun süre semptomatik kalan hastalarda, ağır olgularda, >60 yaş ve erkeklerde daha uzun süre atıldığı saptanmıştır (5,10).

Gaita ile RNA atılım süresi ÜSY numunelerine göre yedi gün (6-10 gün) daha devam eder (7,8,11,12).

- COVID-19'un yayılma potansiyeli ile ilgili önemli bir soru, RNA-pozitif bireylerin bulaşıcı virüs yayıp yaymadıklarıdır.

- Çalışmalar viral replikasyonun semptomların başlamasından 5-7 gün sonra durduğunu, ancak hastaların bu noktadan sonra PCR ile 1-2 hafta RNA-pozitif olarak saptandığını göstermiştir (10,12-14).

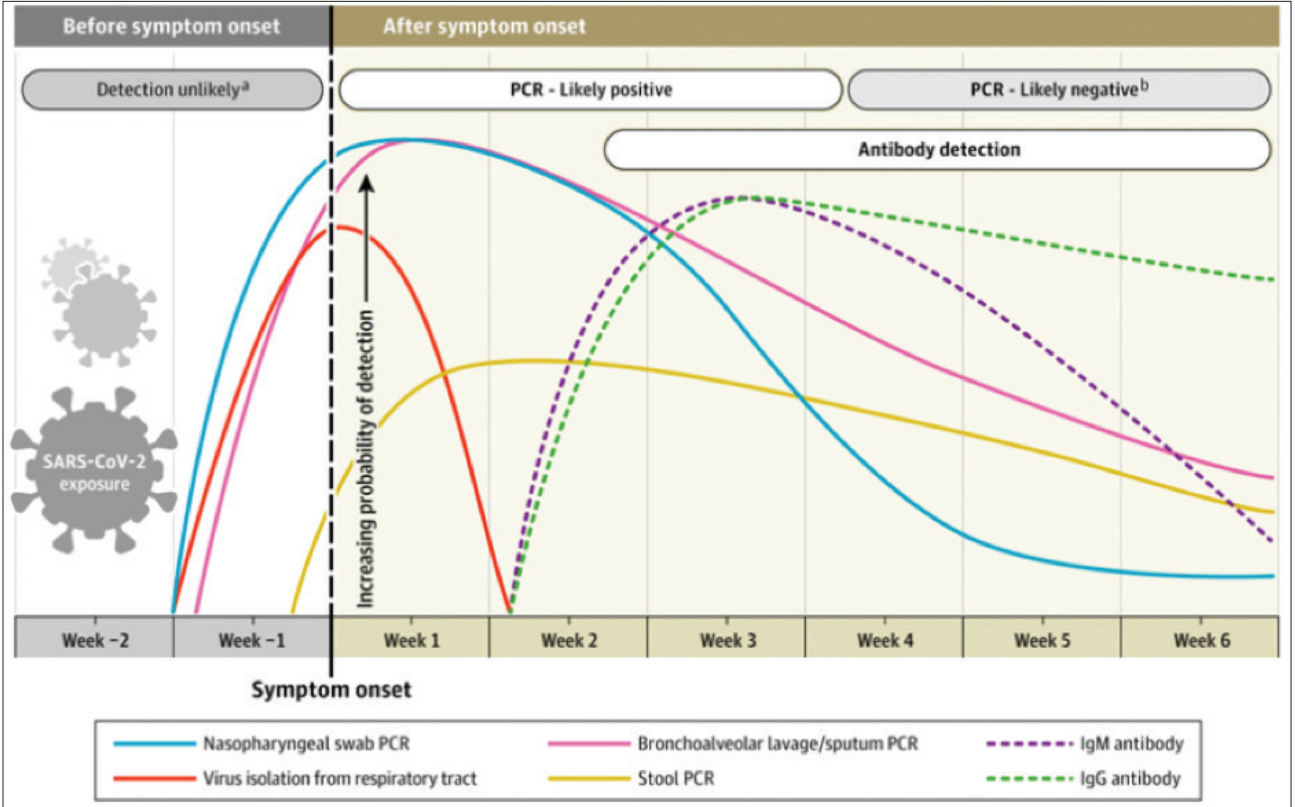
SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Antikor Yanıtı

Majör antijenik yapılar olan S ve N proteinlerine karşı antikor yanıtı genellikle 10-21 günde gelişmektedir (15). N proteini, COVID-19'un erken teşhisinde immünodominant antijendir ve tipik olarak antikorların çoğu bu yapıya karşı gelişmektedir (hızlı Ab testlerindeki hedef antijenik yapı) (16,17). Bununla birlikte, S (RBD-S) proteininin reseptör bağlanma alanına karşı gelişen antikorlar daha spesifik olup nötralizan antikor özelliğine sahiptir (18). Serokonversiyon (enfeksiyondan sonra ölçülebilir antikor yanıtının gelişmesi) tipik olarak ilk üç hafta içinde gelişir. COVID-19'a özgü antikorların ne kadar süre tespit edilebilir kaldığı ve herhangi bir uzun vadeli korumayla ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Genel olarak antikorlar 2-3. ayda düşmeye başlamaktadır (17-20). Yapılan çalışmalarda hastaların küçük bir yüzdesinde COVID-19 antikorları geliştirmedeğini bulunmuştur (18,19).

COVID-19 hastalığında semptomların başlangıç zamanına göre laboratuvar tanısında kullanılan testlerin zamana göre değerlendirilmesi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Spike proteininin reseptör bağlanma alanına (RBD) ve nükleokapsid proteine karşı gelişen antikorlar, nötralizan aktivite ile ilişkilidir. Nötralizan antikorların varlığı ve bunların sağladığı uzun vadeli kalıcılık ve koruma süresi bilinmemektedir (16,18). Yapılan çalışmalarda, hastaların nükleokapsid proteinine ve spike proteininin reseptör bağlanma alanına karşı yüksek IgM ve IgG antikor konsantrasyonlarına rağmen RNA-pozitif kalabildiğini göstermiştir (18).

Koronavirüs enfeksiyonlarında gelişen hücresel immün yanıtı ait veriler çok sınırlıdır. Deneyisel çalışmalarda solunum yolu mukozasındaki T hücreleri ile korunma arasında direkt ilişki gösterilmiştir (22).



Şekil 1. Semptomların başlangıç zamanına göre SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında kullanılan testlerin zamana göre değerlendirilmesi (15).

SARS-COV-2 Tanısında Kullanılan Yöntemler

İnsan Koronavirüslerinin laboratuvar tanısında çok farklı yöntemler kullanılmaktadır (Tablo 1) (2).

SARS-CoV-2 tanısına yönelik çok farklı teknikler geliştirilmiştir ancak hastalığın laboratuvar tanısında kullanılan testler başlıca iki kategoride incelenebilir:

1. Virüsü direkt olarak saptayan testler (Virüs izolasyonu, moleküler tanı ve antijen saptayan testler)
2. Konağın virüse karşı geliştirdiği bağışık yanıtı saptayan testler (1).

I. Virüs İzolasyonu

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS-CoV-2'nin biyotik düzey 3 patojen olarak kabul edilmesi ve aerosol yolla bulaş nedeniyle virüs hücre kültürünün biyogüvenlik düzey 3 laboratuvarında yapılması gereklidir. COVID-19 rutin tanısında virüs izolasyonu (kültürü) önerilmemektedir (1).

Virüs izolasyonu yüksek güvenli laboratuvar ve eğitimli personel varlığında sadece aşağıdaki hedefler için yapılabilir (1,23):

1. **Antiviral araştırma:** Mevcut veya deneysel antiviral ilaçların SARS-CoV-2 ile enfeksiyonu tedavi etme veya önleme yeteneğini test edilmesi.
2. **Nötralizan Antikor testi çalışmaları:** Viral enfeksiyonları engelleyebilecek antikorları aramak için COVID-19'dan iyi-

leşmiş kişilerden toplanan serumların plak nötralizasyon testi ile çalışılması.

3. **Patogeneze yönelik araştırmalar:** Virüsün bir konağa giriş yolları, organotropizm, gelişen hastalığın şiddeti, viral kinetikler (virüs yükü, atılım süresi ve şiddeti, zaman içinde virüsün mutasyon yükünün analizi vb.).
4. **Virüs stabilite araştırması:** Virüsün dış ortamdaki canlılığına yönelik çalışmalarla dış ortam/yüzeylerdeki canlı kalma süresi ile bunu belirleyen fiziksel ve kimyasal faktörlerin araştırılması.

5. Aşı geliştirme çalışmaları

II. COVID-19 Tanısında Hızlı Tanı Testleri

Hızlı tanı testleri 15-40 dakika içerisinde tanı koymayı sağlayan ve genellikle laboratuvar testlerine kolay ulaşımı sağlayan, hasta başı veya laboratuvarında kullanım için geliştirilmiş ("point of care") testlerdir (24). Genel olarak üst solunum yolu örneklerinden virüsün replikasyonu esnasında açığa çıkan antijenik yapıları saptayacak şekilde dizayn edilmişlerdir (1,24).

SARS-CoV-2 Tanısında Hızlı Antijen Testleri

Hızlı tanı için hedef antijenik yapılar: SARS-CoV-2 virüsünde Spike glikoprotein (S), Zarf (E; envelope), Membran (M) ve Nükleokapsid (N fosfoprotein) dört yapısal protein bulunmaktadır. Bu protein yapılarından S ve N proteinleri tanıya yönelik antijenik hedef olarak kullanılabilir (3,24-27).

Tablo 1. SARS-CoV-2 tanısında kullanılan yöntemlerin genel özellikleri

Yöntem	Karakteristik	Süre	Uygulama
Antijen EIA	Hızlı, düşük duyarlılık	<30 dk	Tanı
Antijen IFA	Yüksek duyarlılık ve özgüllük Subjektif değerlendirme	1-4 saat	Tanı
Hücre kültürü	Altın Standart, zaman alıcı, referans merkezlerde	3-7 gün	Tanı (saptama, doğrulama, tiplendirme ve karakterizasyon) Araştırma
Seroloji	Retrospektif tanı, çapraz reaksiyon	2-8 saat	Tanı, epidemiyoloji Araştırma Aşı etkinliğinin değerlendirilmesi
NAAT Pan-HCoV (Tek hedef bölge)	Yüksek duyarlılık, tüm CoV tanımlayabilme	1-8 saat	Tanı, keşif ve araştırma
NAAT (Tek hedef bölge)	Bazı spp. için yüksek duyarlılık ve özgüllük, Kantitasyon yapılabilir	1-8 saat	Tanı (saptama, ayırt etme ve sınırlı tiplendirme) Araştırma
NAAT (>1 hedef bölge)	Bazı spp. için yüksek duyarlılık ve özgüllük Sendromik test panelinde yer alabilir	1-8 saat	Tanı (saptama, ayırt etme ve sınırlı tiplendirme) Araştırma
NAAT POC*	Hızlı ve güvenilir Yüksek duyarlılık ve özgüllük	15-30 dk	Tanı (saptama, ayırt etme ve sınırlı tiplendirme) Araştırma

POC: Point of care (Hasta başı ve hızlı laboratuvar testi).

S glikoproteininin tümü, S1, S2 alt birimi ile S1 alt birimindeki reseptör bağlayıcı bölge (RBD) direkt tanı (PCR ve antijen testleri) ve virüse karşı gelişen antikor yanıtının saptanması için kullanılabilir. S1 proteininin RBD bölgesi, S1 veya tam uzunluktaki S glikoproteine göre diğer CoV'larla çok daha az çapraz reaksiyon vermektedir (26-28).

Viral antijenlerden N fosfoprotein antijeni diğer yapısal antijenlere göre daha fazla üretilmesi ve SARS-CoV-2 için S glikoproteine göre daha yüksek oranda korunmuş olduğu için en fazla kullanılan hedef antijendir (2-4,26).

Antijen testi için önerilen numune türleri:

Yeni geliştirilen antijen testlerinde nazofarengeal, nazal veya orofarengeal örnekleri tercih edilmektedir (24,26,27). Ancak tükürük ve ağız çalkalama suyu gibi örneklerin de kullanılmasına yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Bazı antijen saptayan kitler alt solunum yolu örneklerinde de uygulanabilmektedir (25,28). İdeal olarak alınan numune direkt olarak kitin kendi tampon solüsyonu içerisine alınmalı ve test edilmelidir.

Hızlı antijen testlerinin analitik performansları:

Hızlı antijen testlerinin tek başına veya doğrulayıcı bir test ile birlikte vakaların doğru klinik yönetimi ve enfekte bireylerin saptanması amacıyla tarama testi olarak kullanılabilir. Genel olarak %30-94 duyarlılık ve >97 özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur (25-27,29-34).

Viral yükün yüksek olduğu ($Ct \leq 25-30$ veya >106 genom kopya/ml) dönem; semptomlar başlamadan 1-3 gün öncesi (pre-semptomatik dönem) ve semptomlar başladıktan sonraki 5-7 gün içerisinde kişi test edildiğinde hem antijen testleri hem de NAAT'ler en yüksek performansa sahiptir. Antijen testlerinin semptomlar başladıktan 5-7 gün sonra kullanılması durumunda düşük viral yük nedeniyle yalancı negatif sonuç alınmaktadır (25,28,32-35).

Tanısal testlerin kestirim değerleri:

Antijen tanı testlerinin klinik performansı, büyük ölçüde hastalığın toplumdaki prevalansı ve şüpheli hastadan numune alınma zamanına bağlıdır (25,27,29).

Toplumdaki prevalans (düşük veya yüksek olması) hızlı antijen testlerinin pozitif ve negatif kestirim değerleri (PPV ve NPV) ile "ön test olasılık (pretest-probability)" kavramını belirlemektedir. Ön test olasılığı ile pozitif ve negatif tahmin değerlerinin olasılığı arasındaki ilişki (25-28);

1. İn vitro tanı testlerinin pozitif ve negatif kestirim (PPV ve NPV) değerleri, ön test olasılığına bağlı olarak değişir.
2. Ön test olasılığı hem toplumdaki hedef enfeksiyonun yaygınlığını hem de test edilen kişinin klinik belirti ve bulgularını dikkate almaktadır.

3. Testin kullanıldığı toplulukta enfeksiyon prevalansı yüksek ve test edilen kişi semptomatik ise, o zaman ön test olasılığı yüksek kabul edilir.
4. Enfeksiyon prevalansı düşük, test edilen kişi asemptomatik ve COVID-19'lu bir kişiyle bilinen herhangi bir teması yoksa, ön test olasılığı genellikle düşük kabul edilir.

SARS-CoV-2'nin tanısında moleküler testler (gerçek zamanlı PCR-RT-qPCT gibi NAAT) tespiti "altın standart" olarak kabul edilmektedir. SARS-CoV-2 için geliştirilen antijen testleri nükleik asit amplifikasyon testleri'nden (NAAT) daha düşük duyarlılığa sahip iken özgüllüğü ise NAAT kadar yüksektir (≥ 97) 1,25,29,30,35. Antijen test üreticileri tarafından bildirilen klinik ve analitik performans hedef değerleri ≥ 80 duyarlılık ve ≥ 97 özgüllük olarak belirlenmiştir (25,35).

Ancak enfeksiyon prevalansının düşük olduğu toplumlarda kullanıldığında yanlış pozitif sonuçlar alınacaktır. Genel olarak, toplumdaki enfeksiyon prevalansı ne kadar düşüğe, yanlış pozitif test sonuçlarının oranı o kadar yüksek olacaktır (25,27-29,31,35).

[Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezleri'ne (CDC) göre düşük prevalans, son 14 gün içinde NAAT pozitifliğinin %5'ten az olduğu veya son 14 gün içinde 100,000 kişi başına 20'den az yeni COVID-19 vakasının saptandığı durum (27)].

Antijen testlerinin kullanım alanları:

Hızlı antijen testleri en yüksek performansı viral yükün yüksek olduğu hastalar/bireyler, enfeksiyonun başlangıç döneminde ve hastalığın prevalansının ≥ 5 olduğu durumlarda göstermektedir (25,27,32,35).

Hızlı antijen testinin kullanıma yönelik öneriler (1,25,27-29):

Hızlı antijen testleri için minimum performans değerlerinde (≥ 80 duyarlılık ve ≥ 97 -100 özgüllük) olmak üzere;

- A. Semptomlar başladıktan 5-7 gün içerisinde aktif olguların saptanması amacıyla kullanılabilir.
- B. Tanı kapasitesinin yetersizliği ve kapasitenin yaygınlaştırılması (desantralizasyon):
 - PCR testine erişimin sınırlı olması (kırsal bölge, kapalı yapı ve toplum vb.),
 - Sağlık sisteminin aşırı yük altında olması nedeniyle NAAT tarafından şüpheli vakaların tümünü veya herhangi biri-

ni test etmenin mümkün olmadığı koşulların varlığı veya test geri bildirim sürelerinin ("test turnaround time") uzun olması durumunda,

-Toplumsal bulaşın yüksek olduğu durumlarda olay yönetimi/salgına hızlı yanıt vermek için hızlı antijen testleri kullanılabilir.

- C. Kapalı veya yarı kapalı toplumlarda (okul, bakım evleri, hapishane, yurt, gemi, iş yeri vb.) salgın incelenmesinin desteklenmesi ve salgın NAAT ile doğrulanması durumunda risk gruplarının antijen testleriyle taranmasında kullanılabilir.
- D. Toplumda hastalık insidansındaki trendin izlenmesinde kullanılabilir.
- E. Toplum içindeki yüksek prevalans ve bulaştırmacılık durumunda COVID-19 vaka yönetimi için hızlı antijen testinin kullanılabilir.
- F. Toplumsal bulaştırmacılığın yüksek olduğu bölge ve yapılarda (sağlık merkezleri, bakım evleri, hapishane, okul vb.) erken tanı konulması ve teması takibi için antijen testleri kullanılabilir.
- G. Asemptomatik temaslıların test edilmesi (bu kullanım alanı resmen kabul görmemesine rağmen) ve asemptomatik bireylerin SARS-CoV-2 için yüksek riskli ortamlara girmesi gerektiği durumlarda prospektif olarak bireylerin izleniminde kullanılabilir.

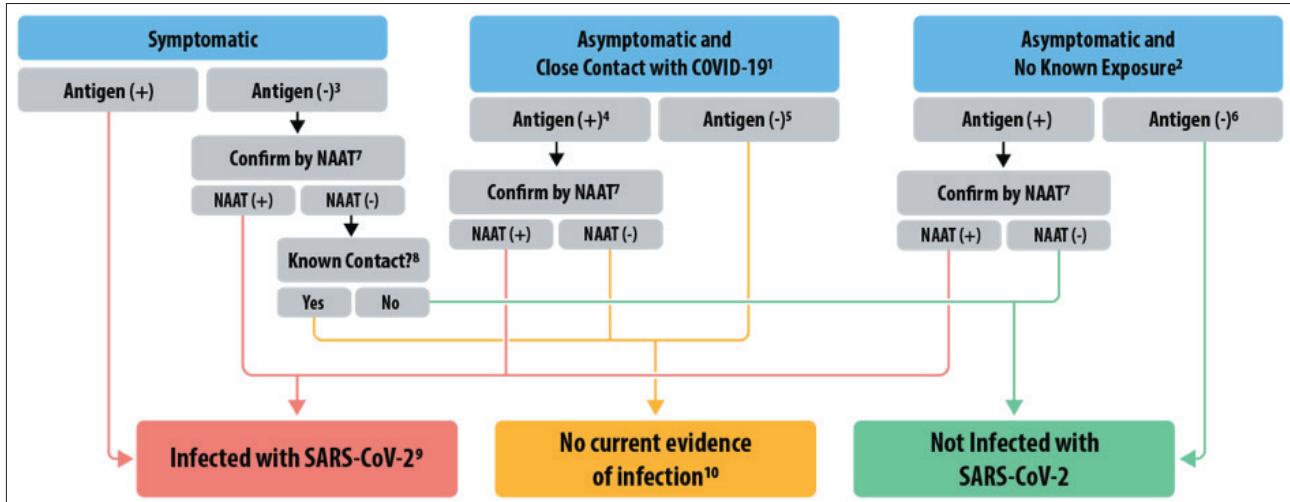
Antijen Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

SARS-CoV-2 için bir antijen testinin sonuçları değerlendirirken, kullanılan test kitinin özellikleri (analitik performans değerleri), kullanım amacı (örneğin; klinik tanı veya tarama), belirli topluluktaki SARS-CoV-2 enfeksiyonunun prevalansı (önceki 7-10 gün içindeki pozitiflik oranı veya toplumdaki vakaların oranı) ve test edilen kişinin klinik ve epidemiyolojik özellikleri (semptomların varlığı ve süresi, pozitif kişi ile temas, enfeksiyon bölgesine seyahat vb.) dikkate alınmalıdır (1,25,27-29).

- Yüksek prevalans durumunda COVID-19 ile ilişkili semptomları olan ve test öncesi olasılığın yüksek olduğunu belirten bir kişideki pozitif antijen test sonucu genellikle kişinin SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunu göstermektedir (25,27,28).

Tablo 2. Test için hedef popülasyon ve popülasyon için belirlenen prevalans sınırları (25,27)

Hedef popülasyon	Prevalans
Semptomatik sağlık çalışanı	Yüksek-çok yüksek (%10→%30)
Belirgin teması olan sağlık çalışanı	Yüksek (%10)
İndeks vaka ile temas	Düşük-yüksek (%2-10)
Toplumda test/temaslı takibi	Orta-yüksek (%5→%10)
Semptomatik genel popülasyon	Düşük (%)
Asemptomatik genel popülasyon	Çok düşük-düşük (≤ 2)



Şekil 2. SARS-CoV-2 tanısında hızlı antijen test algoritması (27).

- Solunum semptomlarının varlığıyla birlikte pozitif antijen testi, eğer testin PPV değeri yüksek ise SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunu göstermektedir (25,27,35).
- Semptomatik bir kişi için negatif bir antijen testi sonucu varlığında NAAT ile doğrulanmalı ve/veya evde izolasyona alınarak 48 saat içerisinde test tekrar edilmelidir (NAAT uygulamıyor ise) (25,27-29).
- Kişinin bilinen bir maruziyeti yoksa ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu olasılığı düşükse, klinik belirti ve bulgulara dayanarak antijen test sonucunun NAAT ile doğrulanması kararı verilmelidir (25,27-29).
- Asemptomatik olan ve son 14 gün içinde COVID-19'lu bir kişiyle teması olan eden bir kişinin test sonucu yorumlanırken ön test olasılığı göz önüne alınmalıdır. Ön test olasılığı "orta" ise antijen testi mutlaka NAAT ile doğrulanmalıdır (27).

Asemptomatik olan ve son 14 gün içinde temas öyküsü olmayan bir kişinin test sonucu yorumlanırken ön test olasılığı göz önüne alınmalıdır. Ön test olasılığı "düşük" ise antijen testi sonucu SARS-CoV-2 ile enfekte olmadığı şeklinde değerlendirilmelidir. Eğer prevalans düşük ise antijen testi mutlaka NAAT ile doğrulanmalıdır (1,25,27-29).

Tarama amaçlı antijen testi kullanımı;

- Hızlı antijen testleri enfeksiyon direkt tanısı için testlere kolay erişim sağlanması, hızlı sonuç alınması ve laboratuvar test sistemi üzerindeki yükü hafifletmesi açısından önemlidir (1,3,4,28).
- Tarama amaçlı antijen testi kullanımda; yüksek prevalansın olduğu ortamlarda doğrulayıcı test üzerindeki yükü azaltmak için (düşük özgüllük ve dolayısıyla daha yüksek bir yanlış pozitiflik olasılığı olsa bile) doğrulama testinin yapılması gerekli olmayabilir (27,29,35).

Tablo 3. Hızlı antijen testinin kullanılmaması gereken durumlar (25)

Durum	Açıklama
Doğrulanmış vaka ile temas öyküsü olmayan asemptomatik birey	Düşük ön test olasılığı
Olgu yok veya sporadik vakaların varlığı	Rutin surveyans ve vaka yönetiminde kullanılamaz Büyük olasılıkla yalancı pozitif sonuç NAAT tercih edilmelidir
Biyogüvenlik ve enfeksiyon kontrol önlemleri eksik olması	Numune alınması aşamasında temas riski
Test sonucuna dayanarak vaka yönetiminde bir değişiklik olmaması	Bilinmeyen veya düşük PPV/NPV nedeniyle pozitif ve negatif test sonuçları olan olguların aynı şekilde tedavi alması
Havalimanı ve sınır kapıları gibi giriş noktaları	Seyahat edenlerde COVID-19 Prevalansı oldukça değişkenlik göstermesi nedeniyle PPV ve NPV değerlerinin saptanması mümkün değildir. Test sonuçları NAAT ile doğrulanmalıdır.
Kan donörü	Pozitif antijen testi viremi ile korele olmayabilir. Asemptomatik kan donörü şüpheli olgu tanımasını karşılamamaktadır.

SARS-CoV-2 antijen testlerinin kullanımın önerilmediği durumlar:

SARS-CoV-2 Tanısında Hızlı Antikor Testleri

Serolojik tanıda kullanılan yöntemler:

Serolojik tanıda S ve N rekombinant proteinlerine karşı gelişen IgM, IgG ve IgA antikorları Lateral Flow Assay (LFA), (ELISA), Chemiluminesce Assay (CLIA; ECLIA), Mikro-partikül Assay (CMIA), microsphere immunoassay, Western Blot (WB) ve CEFA (Cyclic Enhanced Fluorescence Assay) gibi yöntemlerle saptanabilir (36-38). Bu tanı testlerinde antijenik hedef olarak S proteininin iki alt birimi S1, RBD, S2 ve N rekombinant proteinlerine karşı antikorlar ayrı ayrı veya birlikte test edilebilir. SARS-CoV-2 testlerindeki IgM ve IgG antikorları genellikle tek tek veya total antikorlar olarak birlikte test edilebilir. SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikorlar, hızlı antikor testleri (LFA), ELISA ve otomatize test platformları olmak üzere farklı şekillerde araştırılabilir. S1 antijenin SARS-CoV-2 antikorlarının saptanmasında daha spesifik (daha az yalancı pozitif sonuç) iken N protein S1 proteinine göre daha duyarlıdır (daha az yalancı negatif sonuç) (36-41).

Mevcut serolojik testler, önceki veya geçirilmekte olan bir göstergesi olarak kullanılmasına karşın, antikorların nötralize etme yeteneklerini doğrudan değerlendirmezler (1,18,21). Bununla birlikte ELISA ile tespit edilen yüksek IgG antikor titrelerinin nötralize edici antikorlarla pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (16,18). Nötralizan antikorlar, yalnızca bir plak azaltma nötralizasyon (PRNT) testi ile doğrulanabilir. Virüs nötralizasyon testleri, fonksiyonel antikorların varlığını tespit etmek için "altın standart" test olarak kabul edilir. VNT ve PRNT yüksek duyarlılığına rağmen, BGD-3 laboratuvar ortamı, nitelikli personel ihtiyacı göstermesi ve zaman alıcı olması nedeniyle rutin kullanım için uygun değildir (1,19,37). COVID-19 pandemisi ile VNT alternatif olarak ELISA-tabanlı nötralizan antikorları saptayan test geliştirilmiştir (39,40).

ELISA tabanlı IgM ve IgG antikor testleri, viral nükleokapsid (NC)'e ve diken proteininin (RBD-S) reseptör bağlanma alanına karşı antikorlar üretildiğinden, COVID-19 teşhisi için %95'ten fazla özgüllük gösterir. Akut ve konvelasan dönemde alınan serum örneklerinin birinci örneğin PCR ile birlikte ve ikinci iki hafta sonra serolojik olarak test edilmesi tanısal doğruluğunu daha da artırabilir (41,42). Semptomların gelişikten sonraki ilk beş gün içerisinde NAAT duyarlılığı daha yüksekken, >6 günden sonra ELISA IgM'in duyarlılığı NAAT'ten daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Viral RNA ve Ab testinin birlikte kullanılması ile duyarlılık artmaktadır (43-46).

Aktif enfeksiyon döneminde, NAAT ile duyarlılık %51,9 iken, Nükleokapsid proteine yönelik ELISA IgM ile birlikte NAAT kullanılmasıyla pozitif saptama oranı %98,6'a ulaştığı bildirilmiştir (45,46).

Antikor testlerinin kullanım alanları (1,18,19,36,46-48):

A. Klinik/radyolojik bulgulara sahip olup viral RNA negatif olan bireyleri, test etmek için teşhis amaçlı kullanılabilir.

- B. Hastalığın geç döneminde (semptomların başlangıcından >2 hafta) ortaya çıkan hafif veya orta şiddetli hastalıkla komplikasyonların varlığında (pulmoner tutulum), özellikle virüs atılımının zamanla azalmasına bağlı RT-PCR yalancı negatifliği durumunda anlamlıdır.
- C. Epidemiyolojik amaçlı çalışmalar (serosürveys, atak hızı, olgu ölüm hızı ve toplumdaki bağışıklık durumunun saptanması) ve sağlık personelinin risk değerlendirmesinde kullanılır.
- D. Yüksek insidanslı bir bölgeden dönen turist veya işe/okula dönüş durumunda tarama amaçlı kullanılabilir.
- E. Plazma tedavisinde donörden alınan plazmadaki antikor düzeylerinin belirlenmesi amacıyla kullanılır.
- F. Aşı geliştirme çalışmalarında istenen bağışıklık yanıtı oluşturup oluşturmadığını (antikor düzeyi ve epitoplari) belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. Aşıya bağlı gelişen yanıt ile gerçek enfeksiyonu ayırt etmek için farklı antijenik yapılara karşı gelişen antikorlar araştırılabilir.
- G. Potansiyel olarak SARS-CoV-2'ye maruz kalabilecekleri ortamlarda çalışan (örneğin; sağlık çalışanları) bireyler de dahil olmak üzere işe dönüş kararlarını yönlendirmek için serolojik testlerin bilgileri kullanılabilir.

Epidemiyolojik amaçlı çalışmalarda serolojik testlerin kullanılması; hastalığın sürveyansı, yaygınlığının saptanması ve devam eden bir salgının araştırılmasını sağlayarak salgının boyutunun geriye dönük değerlendirmesine olanak sağlar (1,48,49). Serolojik testler, enfeksiyonu geçiren kişilerin sayısının tahmin edilmesinde en iyi göstergedir ve vaka ölüm oranlarının daha doğru tahmin edilmesini sağlar. Ek olarak, enfeksiyonun insidansını tahmin etmek için seri örnekleme kullanılabilir (1,17,49,50).

Hızlı antikor testleri, yüksek prevalans ortamlarında hastalığın geç döneminde triyaj yapmak için yararlı olabilir. Bu amaçla kullanılması durumunda laboratuvar test sistemi üzerindeki yükü azaltabilir (1,29,49,50).

Hızlı Antikor Testlerinin Analitik Performansları:

Humoral immün yanıtı gösteren testlerin sonuçları, seçilen kohort gruplarının seçimindeki eksiklik (örneğin; hafif ve orta ila şiddetli hastalığı olan hastalarda ve ayrıca genç ve yaşlı hastalarda), çalışılan numune sayısının azlığı, numune alma zamanlarındaki farklılıklar, kullanılan hedef viral proteinler ve olası çapraz reaksiyonlar (yalancı pozitiflik) nedeniyle oldukça değişkenlik göstermektedir (18,36,43-46,49,51).

Üretici firma verilerine göre, relatif özgüllük %100 (yalancı pozitif sonuç yok), semptomlarda 4-10 içerisinde test yapıldığında duyarlılık %81 ve >10 gün sonra test yapıldığında ise %97 olarak bildirilmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen analitik performans verileri arasında oldukça büyük değişkenlikler söz konusudur (1,36,45,49,51).

Tablo 4. Moleküler ve serolojik test sonuçlarının yorumlanması (1,15,48,49).

Test sonucu			Klinik önemi
RT-PCR	IgM	IgG	
+	-	-	Enfeksiyonun pencere döneminde olabilir
+	+	-	Enfeksiyonun erken dönemi
+	+	+	Enfeksiyonun aktif dönemi
+	-	+	Geç veya rekürrent evresi
-	+	-	Erken dönemde olabilir. RT-PCR'da yalancı negatiflik
-	-	+	Geçirilmiş enfeksiyon ve iyileşme
-	+	+	İyileşme dönemi veya RT-PCR'da yalancı negatiflik

Antikor Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Serokonversiyon (enfeksiyondan sonra ölçülebilir antikor yanıtının gelişmesi), hafif hastalığı veya asemptomatik enfeksiyonları olanlara kıyasla şiddetli hastalığı olan hastalarda daha hızlı gelişmektedir (17,18,46).

Antikor testlerinin kullanımının önerilmediği durumlar (1,4,18,29,44):

Seroloji, klinik olarak akut vakaları tanımlamak, tedavinin takibi veya temaslı izleme amacıyla bağımsız bir tanı aracı olarak kullanılmamalıdır. Test sonuçları; hastalığın zamanlaması, klinik morbidite, epidemiyolojik faktörler, enfeksiyonun prevalansı, kullanılan testin türü ve kullanılan doğrulama yöntemi ile sonuçların güvenilirliği gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

SARS-COV-2 Tanısında Moleküler Tanı Testleri [Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT)]

SARS-CoV-2 tam genom analizi ile elde edilen veriler ışığında, PCR protokollerinde kullanılması gereken spesifik viral gen bölgeleri belirlenmiştir (1,3).

COVID-19 teşhisine yönelik en yaygın olarak kullanılan gerçek zamanlı RT-PCR (qRT-PCR) analizleri dışında, izotermal amplifikasyon, CRISPR, yeni nesil sekanslama (NGS), mikro NMR (μ NMR) analizleri de kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 tanısında qRT-PCR altın standart olarak kabul edilmektedir (38-43).

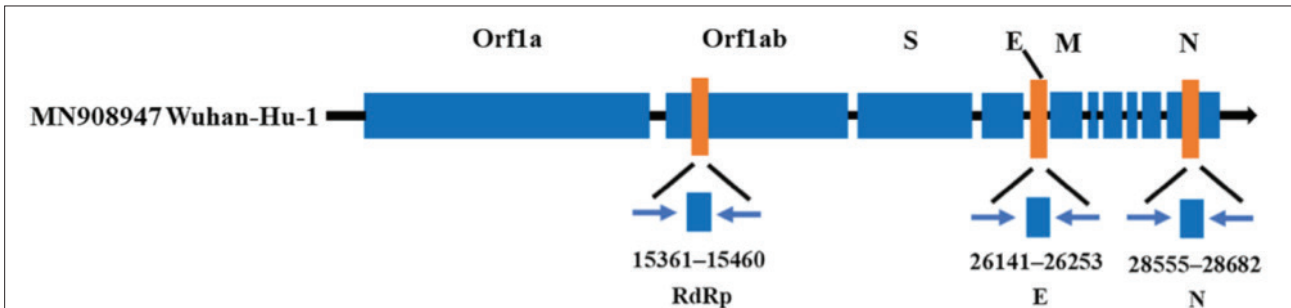
Moleküler Tanı için Hedef Bölgeler

SARS-CoV-2 genomik materyalin gösterilmesi amacıyla S, E, N, ORF 1b [RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)] veya ORF1 ya da ORF3 hedef bölgeleri tek veya çoklu hedef olarak kullanılmaktadır (Şekil 3) (3,4). İlk yapılan qRT-PCR dizaynlarda ABD CDC- N1, N2 ve Çin CDC N primer-prob setlerinde "yalancı pozitif" test sonuçları elde edilmiştir (1-3,24).

COVID-19 optimal tanısı için SARS-CoV-2 genomu üzerinde en az iki bağımsız hedefi olan bir NAAT testi kullanılmalıdır (1,29). Ancak SARS-CoV-2'nin yüksek prevalans durumunda (yüksek bulaştırmacılık) tek bir ayırt edici hedefle basit bir algoritma uygulanabilir. Tek hedefli bir NAA testi kullanılırken performansı etkileyebilecek mutasyonları izlemek için bir stratejiye sahip olunmalıdır (1,4,29).

Tanıda kullanılan moleküler testler manual veya tam otomatize platformlar şeklinde olabilir. Tam otomatize moleküler tanı sistemlerinde (genomik materyal izolasyonu, konsantrasyon ölçümü, reagenlerin hazırlanması ve hedef çoğaltma/tanımlama işlemleri otomatik olarak kapalı bir sistem içerisinde gerçekleştirilir. En önemli avantajı daha yüksek miktarda numune (200-1400 μ l) ile sistemlerin çalışmasına bağlı olarak daha yüksek analitik duyarlılıktır (24).

qRT-PCR tabanlı tanı tekniklerinin avantajları şu şekildedir: (1,4,15,24)



Şekil 3. SARS-CoV-2 genomu üzerindeki amplikon hedeflerinin farklı pozisyonları. Referans olarak Wuhan-Hu-1 genomu (GenBank MN908947). ORF: Open reading frame (Açık okuma çerçevesi), RdRp: RNA-bağımlı RNA polimeraz geni, S: Spike protein geni, E: Envelope (Zarf) protein geni, M: Membran protein geni, N: Nükleokapsid protein geni (3).

Tablo 5. Moleküler tanıda kullanılan hedef bölgelerin analitik performansları (53,56)

Hedef gen	Saptama limiti (kopya/Rxn)	Duyarlılık	Özgüllük
E	1-50	%92-100	%100
ORF1	1-10	%100	%96-100
RdRp	1-100	%90-100	%100
N	1-10	%98-100	%98-100
S	1-10	%92-100	%100

1. İmmün yanıtın gelişmesi zaman aldığından, erken aşamada enfeksiyonun tanısı için antijen-antikor reaksiyonundan daha uygundur.
2. Viral enfeksiyonun dinamikleri (viral yük, atılım vb.) olarak izlenebilir ve hastalığın prognozu değerlendirebilir.

NAAT testi için önerilen numune türleri:

Üst ve alt solunum yolu örnekleri:

NAAT için üst ve alt solunum yolundan alınan örnekler tercih edilmektedir (1,52).

Üst solunum örnekleri, nazofarenks ve/veya orofarenks sürüntü örnekleri, tükürük, nazal veya ağız çalkalama suyu örneklerini kapsamaktadır (7). Örnek toplanması için uygun olan hastalarda BAL, balgam ve trekeal aspirat gibi alt solunum yolu örnekleri de kullanılabilir (1,4).

NAAT ile nazofarenksten alınan örneklerin orofarenksten alınan örneklere göre iki kat daha iyi sonuç verdiği görülmüştür (5,6,52). Alt ve üst solunum yollarının birlikte test edilmesiyle test duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (1,7). Üst solunum yolu örneklerinin semptomların başlangıcından itibaren birkaç gün içinde toplanması önerilmektedir. Virüsün üst solunum yollarında ilk hafta sonunda, pnömoni gelişen olgularda alt solunum yollarında üç ve dördüncü haftaların sonunda pik yaptığı bildirilmiştir (2,10-12,52).

qRT-PCR pozitifliği en yüksek bronkoalveolar lavaj örneğinde (%93), ardından balgam (%72), nazal sürüntü (%63) ve farengeal sürüntü (%32) örneklerinden elde edilmiştir (7,52).

COVID-19 tanısında tükürük ve ağız çalkalama suyu kullanıma yönelik veriler, semptomlar ortaya çıktıktan sonraki ortalama dördüncü günde ve akciğer tutulumu olmadan önceki dönemde bu numune türlerinde NAAT pozitifliğinin en yüksek olduğunu göstermiştir (52-54).

SARS-CoV-2 RNA'sı solunum yolu örnekleri dışında dışkı, idrar ve kan örneklerinden de izole edilmiştir. Duyarlılığın düşük olması nedeniyle bu örneklerde yapılan izolasyonun tanısal değerinin belirlenmesi ve viral saçılımın anlaşılabilmesi için geniş çaplı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (7,11,52,53).

Son zamanlarda artan test ihtiyacını karşılayabilmek için numune almadan sonuçların çıkışına kadar geçen süreyi azaltabilmek amacıyla basitleştirilmiş, şahıslar tarafından uygulanabilen ve optimize edilmiş numune toplamaya yönelik bir eğilim söz konusudur. Bu amaçla, özellikle taramalarda olmak

üzere eğitilmiş bir örnekleyici veya kendi kendine örnekleme yoluyla ön-orta burun sürüntüsü, tükürük veya oral sıvıların test edilmesine yönelik çalışmalar yürütülmektedir. Az sayıda ve belirli bir hasta gruplarında yürütülen çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlıklar söz konusudur ve bu örneklem yöntemlerinin uygulamaya girebilmeleri için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (52,53).

Dışkı örneği:

Semptomların başladığı iki haftadan itibaren, NAAT ile solunum yolu örneklerinde negatif olduğu saptanmıştır ancak COVID-19 enfeksiyonunun klinik şüphesi devam ettiği durumlarda dışkı örnekleri tanı için kullanılabilir (7,52).

Örnek transportu için viral RNA'nın korunmasını ve çözeltiye geçişini sağlayan viral transport mediumları ya da viral nükleik asit tamponları kullanılmalı, örnekler 4°C'de ve en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır (1,55).

Post-mortem örnekler:

Eks olan bir hastada tanının doğrulanması ve ileri patolojik incelemeler için akciğer dokusu da dahil olmak üzere otopside eküvyon, iğne biyopsisi veya doku örnekleri alınabilir (1,52).

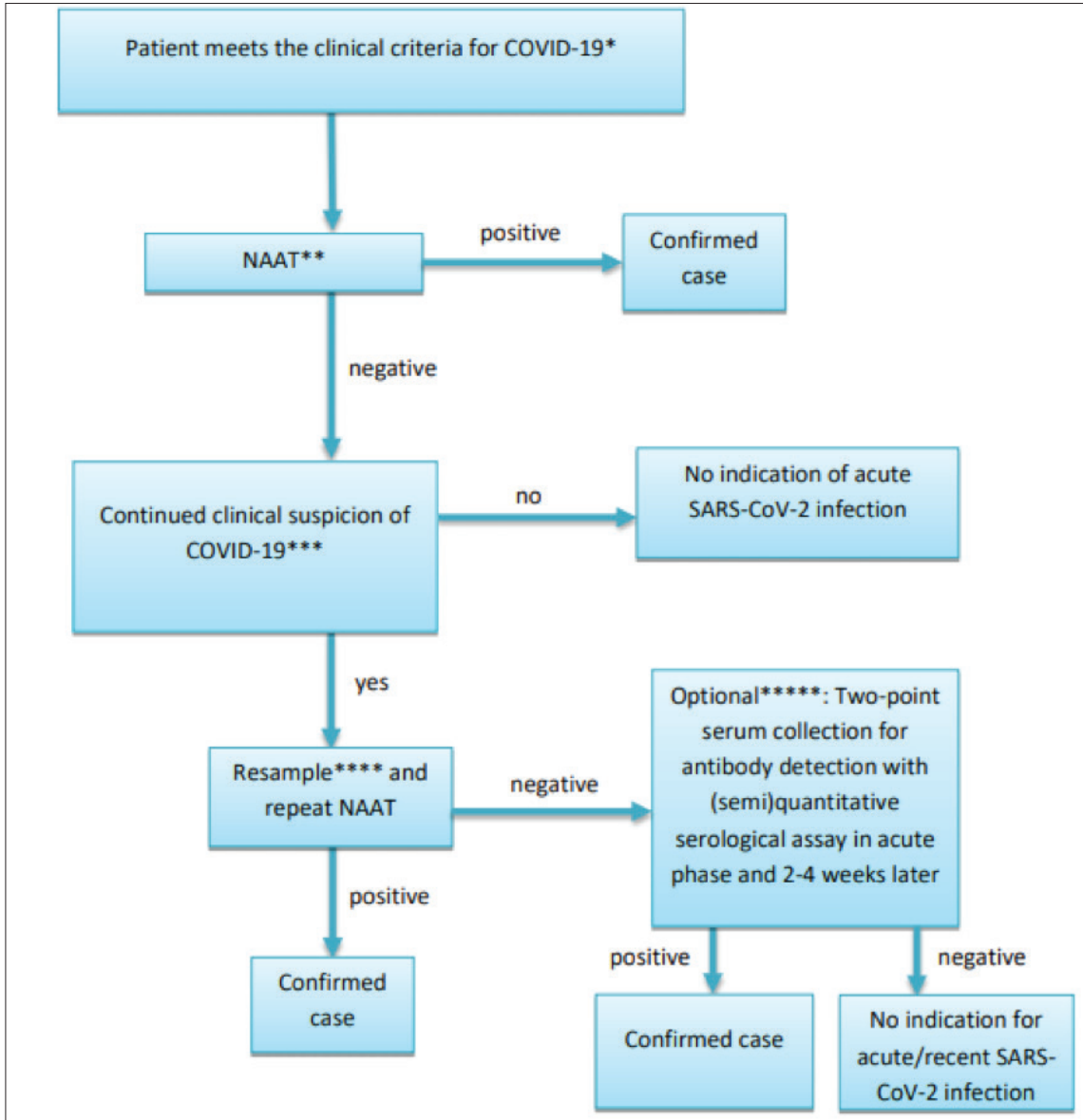
NAA testlerinin analitik performansları:

SARS-CoV-2 için NAAT Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Semptomatik COVID-19 enfeksiyonu olan bireylerin çoğunda, nazofarengal sürüntüdeki viral RNA, semptomların birinci günü kadar erken tespit edilebilir hale gelir ve semptom başlangıcından sonraki ilk hafta içinde pik yapar. RNA pozitifliği üçüncü haftada azalmaya başlar ve daha sonra tespit edilemez hale gelir (2,12,52,53). Bununla birlikte, hastanede yatan ağır olgulardan elde edilen Ct değerleri, hafif vakaların Ct değerlerinden daha düşüktür (yüksek viral yük) ve PCR pozitifliği, hastalığın başlangıcından üç hafta sonra devam edebilir (10,13,53). Ağır olmayan bazı olgularda da viral RNA, ilk pozitif testi takiben altıncı haftadan sonra bile tespit edilmiştir (10). Bununla birlikte "pozitif" bir PCR sonucu, yalnızca viral RNA'nın varlığını gösterir ve mutlaka canlı (replikasyon) virüsün varlığını göstermez.

Virüs atılımının dışkı örneklerinde nazofarengal sürüntü örneklerine göre 4-11 gün daha devam ettiği saptanmıştır (7,52).

[Ct ("cycle threshold"), gerçek zamanlı PCR testinde floresan sinyal miktarının, gözlemlenebilmesi için gereken minimum değeri (eşik değerini) geçtiği döngü sayısına (eşik döngüsü) verilen isimdir.]



Şekil 4. COVID-19 vaka algoritması (WHO) (1).

Yalancı negatif sonuçlar;

NAAT ile örnek alınma zamanı ve tekniği, örneğin alındığı taşıma ortamı ve taşıma koşulları, uygulanan RNA ekstraksiyon yöntemi, numunedeki enzim inhibitörlerinin varlığı ve PCR yöntemiyle ilgili sorunlar nedeniyle yalancı negatif sonuçlar alınabilir. NAA testlerinde örneğin alınma zamanı da test performansını etkileyen önemli bir faktördür (1,57,58).

NAAT yalancı negatif sonuçlar (24,57,58);

1. Numuneye ait faktörler:
 - a. Uygun olmayan materyal ile numune alınması (PCR için inhibisyon etkisi olan pamuk, kalsiyum alginat ve ahşap yapıdaki eküvyonlar kullanılması)
 - b. Numune kalitesinin düşük olması (çok az hasta materyali içermesi)

- c. Uygun olmayan anatomik bölgeden numune alınması
- d. Numune uygun şekilde işlenmemesi ve/veya taşınmaması
2. Hastalığın çok erken döneminde numune alınması, asemptomatik, hafif semptomlu veya taburcu hastalardan numune alınması (düşük viral yük)
3. NAAT testini etkileyen maddelerin varlığı nedeniyle PCR inhibisyonu
4. SARS-CoV-2 genomunda gelişebilecek mutasyona bağlı primer ve hedef dizi arasında uyumsuzluk sonucunda açığa çıkabilir.
- Bir veya daha fazla negatif NAAT sonucu olası COVID-19 tanısını ekarte ettirmez.

Bazı NAAT kitleri ile yüksek Ct değerlerinde yanlış sinyaller alınabileceği için zayıf pozitif NAAT sonuçlarının dikkatli yorumlanması gereklidir (53).

- qRT-PCR testlerinde, eşik döngü sayısı (Ct) ile virüs yükünün ters orantılı olarak kabul edilmektedir. NAAT ile elde edilen yüksek Ct sayıları düşük düzeyde virüs olduğunu göstermekle birlikte, PCR reaksiyonu sigmoidal PCR eğrisinin varlığı ve non-spesifik ışımlar yönünden incelenmelidir (24,52).
- Test sonuçlarının geçersiz veya şüpheli olduğu ortaya çıktığında, hastadan yeni örnek alınmalı ve farklı bir gen bölgesini hedefleyen bir NAAT ile tekrar test edilmeli veya nükleik asit dizi analizi ile doğrulama yapılmalıdır (1,29,58).
- Hastadan ek örnekler alınamıyor ise RNA orijinal örneklerden yeniden ekstrakte edilmeli ve deneyimli personel tarafından yeniden test edilmelidir. İkinci çalışmada viral yük yeterince yüksek bulunursa alternatif bir NAAT testi ile veya sekans ile sonuçlar doğrulanmalıdır.

DSÖ vaka algoritmasına göre (Şekil 4), standart vaka kriterlerini uyan bir hastada NAAT testi tanıyı doğrulamaktadır. Ancak NAAT sonucunun negatifliği halinde şüpheli bir vakada ideal olarak 48 saat içerisinde yeniden örnek alınmalı ve NAAT ile çalışılmalıdır. Eğer tekrar edilen numunede NAAT sonucu negatif gelirse serolojik yöntemlerin kullanılması önerilmektedir.

RNA Ekstraksiyonuna Alternatif Yaklaşımlar

Konvansiyonel moleküler tanı iş akışında, qRT-PCR testi yapılmadan önce RNA ekstraksiyonu gereklidir. Ancak COVID-19 salgını nedeniyle küresel ticari ekstraksiyon kitlerindeki yeterlilik, direkt numunelerden NAAT çalışılacak şekilde viral nükleik asit ekstrakte edici ve koruyucu bir sıvı, tamponlar veya hücresel parçalanmayı sağlayan sıvılarla genomik materyal izolasyonun ortadan kaldırılmasının hayata geçirilmesini sağlamıştır (55).

NAAT testleri için bu acil veya geçici bir alternatif yaklaşım olmuş, artan test sayılarında iş yükünün azalması ve sonuç çıkarma sürelerinde azalmayı sağlamıştır. Ancak NAAT alınan örnek hacmindeki azalma, RNA'nın kimyasal maddelerle teması sonucunda kısmen yıkılması ve PCR inhibisyonu riskinin artması gibi faktörler testte hassasiyet kaybına neden olabilmektedir (55).

SARS-CoV-2 NAAT kapasitesini iyileştirmek için (1,29,52,53,58);

- a. Alt solunum yolu örnekleri almak mümkün değilse, NAAT'ın pozitif oranını iyileştirmek için daha sonraki hastalık döneminde dışkı ve kan örnekleri (serolojik tanı) alınmalıdır.
- b. Test özgüllüğünü geliştirmek için birden fazla hedef bölgeye yönelik NAAT kullanılmalıdır.
- c. NAAT tanısallı duyarlılığını artırmak için izolasyona alınan örnek hacmi ve teste alınan örnek ("template") hacmi artırılmalıdır.

- d. Numune taşıma esansında RNA'yı korumak ve virüsü inaktive etmek için örnekler TRIZOL, TRIZOL LS veya AVL tamponu gibi guanidin tuzu içeren reaktiflere konulmalıdır.
- e. NAAT sonuçlarının güvenilirliği için izolasyon ve çoğaltma reaksiyonunda uygun pozitif, negatif ve inhibisyon kontrolleri kullanılmalıdır.
- f. Yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için insan RNaseP geni, dahili (iç) kontrol olarak eş zamanlı olarak amplifiye edilmelidir.

Sonuç olarak, COVID-19 pandemisinin yönetiminde laboratuvar tanı testlerinin önemi büyüktür. Vakaların ulusal rehberlerdeki vaka tanımına uygun biçimde doğrulanması ve pozitif vakalara yönelik izolasyonunun etkili bir şekilde gerçekleştirilmesi, yapılan moleküler ve serolojik tanı testleriyle mümkündür.

KAYNAKLAR

1. WHO. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. Interim guidance. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
2. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections-the state of the art. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):747. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
3. Li C, Zhao C, Bao J, et al. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clin Chim Acta* 2020;510:35-46. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.045>
4. Ravi N, Cortade DL, Ng E, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosens Bioelectron* 2020;165:112454. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112454>
5. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-74. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
6. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1443. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>
7. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020;323(18):1843-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
8. Pan Y, Zhang D, Yang P, et al. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):411-2. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
9. Wang Y, Zhang L, Sang L, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest* 2020;130(10):5235-44. <https://doi.org/10.1172/JCI138759>
10. Lee S, Kim T, Lee E, et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. *JAMA Internal Medicine* 2020;180(11):1447-52. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862>
11. Li L, Tan C, Zeng J, et al. Analysis of viral load in different specimen types and serum antibody levels of COVID-19 patients. *J Transl Med* 2021;19(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02693-2>

12. Qian GQ, Chen XQ, Lv DF, et al. Duration of SARS-CoV-2 viral shedding during COVID-19 infection. *Infect Dis (Lond)* 2020;52(7):511-2. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1748705>
13. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):656-7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
14. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020;26(5):672-5.
15. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323(22):2249-51. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>
16. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2027-34. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
17. Lou B, Li T, Zheng S, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *Eur Respir J* 2020;56(2):2000763. <https://doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>
18. Post N, Eddy D, Huntley C, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One* 2020;15(12):e0244126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244126>
19. Long Q, Tang X, Shi Q, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020;26(8):1200-4. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
20. Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;71(8):1930-4. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461>
21. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect* 2020;81(1):147-78. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>
22. DiPiazza AT, Graham BS, Ruckwardt TJ. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;538:211-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.060>
23. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). SARS-CoV-2 Viral Culturing at CDC. Updated Dec. 29, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/grows-virus-cell-culture.html>
24. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8(8):CD013705. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705>
25. WHO. Antigen-detection in the Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection Using Rapid Immunoassays. Interim guidance. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
26. Brümmer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, et al. The accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2021;18(8):e1003735. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003735>
27. CDC. Interim Guidance for Antigen Testing for SARS-CoV-2. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>
28. Candel FJ, Barreiro P, San Román J, et al. Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second pandemic wave: Attitude in different clinical settings. *Rev Esp Quimioter* 2020;33(6):466-84. <https://doi.org/10.37201/req/120.2020>
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Testing strategies. Updated 29 May 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/testing-strategies>
30. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol* 2020;129:104500. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104500>
31. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, et al. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol* 2020;129:104455. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104455>
32. Weitzel T, Legarraga P, Iruretagoyena M, et al. Head-to-head comparison of four antigen-based rapid detection tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis* 2020;99:328-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.098>
33. Porte L, Legarraga P, Vollrath V, et al. Evaluation of novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. *Int J Infect Dis* 2020;99:328-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.098>
34. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, et al. Comparison of automated SARS-CoV-2 antigen test for COVID-19 infection with quantitative RT-PCR using 313 nasopharyngeal swabs including from 7 serially followed patients. *Int J Infect Dis* 2020;99:397-402. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.029>
35. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* 2021;49(1):21-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>
36. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Cochrane Database Syst Rev* 2020;6(6):CD013652.
37. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Rev Med Virol* 2020;30(3):e2106. <https://doi.org/10.1002/rmv.2106>
38. Ji T, Liu Z, Wang G, et al. Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives. *Biosens Bioelectron* 2020;166:112455. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112455>
39. Yuan X, Yang C, He Q, et al. Current and perspective diagnostic techniques for COVID-19. *ACS Infect Dis* 2020;6(8):1998-2016. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00365>
40. Verma N, Patel D, Pandya A. Emerging diagnostic tools for detection of COVID-19 and perspective. *Biomed Microdevices* 2020;22(4):83.
41. Kubina R, Dziedzic A. Molecular and serological tests for COVID-19. A comparative review of SARS-CoV-2 coronavirus laboratory and point-of-care diagnostic. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(6):434. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060434>
42. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *J Clin Microbiol* 2020;58(6):e00512-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>
43. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, et al. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol* 2021;105(2):441-55. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>
44. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron* 2021;174:112830. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112830>

45. Peeling RW, Wedderburn CJ, Garcia PJ, et al. Serology testing in the COVID-19 pandemic response. *Lancet Infect Dis* 2020;20(9):e245-e249. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30517-X)
46. Jin Y, Wang M, Zuo Z, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis* 2020;94:49-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.065>
47. Harcourt J, Tamin A, Lu X, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6):1266-73.
48. Ferreira CE, Bonvehi PE, de la Torre JCG, et al. Algorithms for testing COVID-19 focused on use of RT-PCR and high-affinity serological testing: a consensus statement from a panel of Latin American experts. *Int J Infect Dis* 2020;103:260-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.173>
49. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, et al. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian J Tuberc* 2020;67(4S):S163-S166. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.034>
50. Peeling RW, Wedderburn CJ, Garcia PJ, et al. Serology testing in the COVID-19 pandemic response. *Lancet Infect Dis* 2020;20(9):e245-e249. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30517-X)
51. Paiva KJ, Grisson RD, Chan PA, et al. Validation and performance comparison of three SARS-CoV-2 antibody assays. *J Med Virology* 2021;93(2):916-23. <https://doi.org/10.1002/jmv.26341>
52. Bwire GM, Majigo MV, Njiro BJ, et al. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(2):719-25. <https://doi.org/10.1002/jmv.26349>
53. Afzal A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. *J Adv Res* 2020;26:149-59. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.002>
54. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, et al. Clinical evaluation of self collected saliva by RT-qPCR, direct RT-qPCR, RT-LAMP, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol* 2020;58(9):e01438-20.
55. Rodino KG, Espy MJ, Buckwalter SP, Walchak RC, Germer JJ, Fernholz E, et al. Evaluation of Saline, Phosphate-Buffered Saline, and Minimum Essential Medium as Potential Alternatives to Viral Transport Media for SARS-CoV-2 Testing. *J Clin Microbiol* 2020;58(6):e00590-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00590-20>
56. FIND. SARS-CoV-2 diagnostic pipeline. Found Innov New Diagn FIND 2020. Available from: <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>
57. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, A, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2020;15(12):e0242958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242958>
58. Jayamohan H, Lambert CJ, Sant HJ, et al. SARS-CoV-2 pandemic: a review of molecular diagnostic tools including sample collection and commercial response with associated advantages and limitations. *Anal Bioanal Chem* 2021;413(1) <https://doi.org/10.1007/s00216-020-02958-1>

VİROLOJİK TANI, MUTASYON İZLEMİ, SARS-CoV-2 RE-ENFEKSİYON

Mutasyon İzlemi

Ali Tevfik Uncu¹, Yasemin Çağ², Sadrettin Pençe³, Canan Ağalar⁴

¹ Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Konya

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴ Fenerbahçe Üniversitesi, Medicana Ataşehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul

SARS CoV-2 Mutasyonların İzlenmesi

SARS-CoV-2, replikasyon hatalarını düzeltmek için sınırlı proofreading kapasitesine sahip bir RNA virüsüdür, bu nedenle, kaçınılmaz olarak konakçı tarafından uygulanan seçici baskılara ve çevresel stres etkileri ile sürekli yeni mutasyonlar gelişmektedir (1,2). SARS-CoV-2'nin zaman geçtikçe bulaştırmacılığı ya da mortalitesi farklılaşan bir ajan olarak evrimleşip evrimleşmeyeceğini izlemek, aynı zamanda gerçekleşen mutasyonların aşı çalışmalarını ne yönde etkilediğini tespiti etmek için SARS-CoV-2 genomundan gelen mutasyonları izlemek çok önemlidir. SARS-CoV-2 genomu tüm genom düzeyinde sekanslanarak mutasyonların tespiti, mutasyonların fonksiyonel ve biyolojik anotasyonlarının gerçekleştirilmesi hayati öneme sahiptir (3). SARS-CoV-2 referans genom sekansı (NC_045512 accession no, izolat Wuhan-Hu-1) 13 Ocak 2020 tarihinde NCBI veri tabanına eklenmiş ve daha sonra yapılan SARS-CoV-2 tüm genom sekans çalışmaları referans genoma kıyasla varyasyon bölgelerinin belirlenmesi ile gerçekleştirilmektedir (4).

Yeni nesil sekanslama platformları ile SARS-CoV-2'nin tüm genom sekanslama çalışmaları bu günlerde hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Üretilen tüm genom yeni nesil sekanslama büyük verilerinin bioinformatik araçlar kullanılarak temizlenmesi, birleştirilerek referans genom üzerine haritalanarak assembly edilmesi ve daha sonra referans genoma hizalanarak varyant bölgelerin (SNP, In/Del mutasyonlarının) belirlenmesi ve son olarak belirlenen mutasyonların olası fonksiyonel anotasyonlarının, amino asit dizisi ve 3D protein şekli bakımından tahmin edilmesi izlenen yöntemlerdir (1,5,6). Bu analizleri gerçekleştirmek üzere biyoinformatik araçlara ihtiyaç vardır. Hali hazırda çok sayıda açık yazılım SARS-CoV-2 genomik analizleri için oluşturulmuş/adapte edilmiştir (7,8). Ancak bu biyoinformatik araçları kullanmak için en az orta seviyede kodlama ve biyoinformatik analiz bilgisine ihtiyaç vardır. Bu sebeple yeni nesil sekanslama platformları ile üretilen verilerin analizi ve yorumlanması için kullanıcı dostu, grafik ara yüze (GUI) sahip, açık kaynaklı yazılımların bilim insanlarının kullanımına açılması gereklidir.

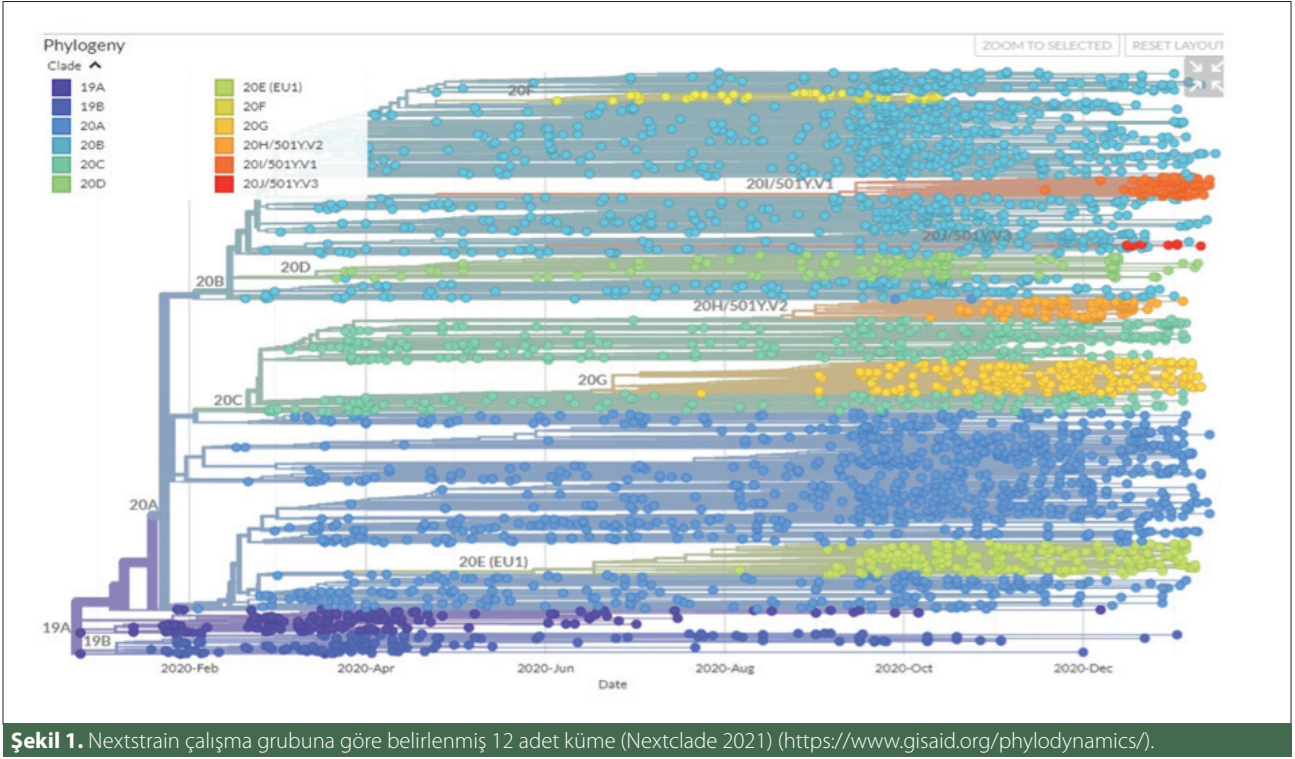
Dünyada ve Ülkemizde Mutasyon Sıklığı

SARS-CoV-2 genomuna ait bugüne kadar veri tabanlarına çok sayıda tüm genom, transkriptom ve proteome verisi yüklenmiştir. En yüksek oranda genomik veri NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sars-cov-2/>) ve GISAID (<https://www.gisaid.org>) veri tabanlarında mevcuttur. Bugüne kadar GISAID veri tabanında 380,000 civarında, NCBI veri tabanında 50,975 adet tüm genom/parça genom verisi mevcuttur (9). Gerçekleştirilen her yeni sekanslama ile bu sayı büyümekte ve her yeni genom sekansı veri tabanlarında var olan genom sekans verileriyle karşılaştırılarak mutasyon tespitine imkan vermektedir. Veri tabanlarında mevcut genomik verilerin %90'a yakını zengin ve gelişmiş ülkelerde üretilmekte, kıyasla çok az bir porsiyonu dünyanın fakir bölgelerinde üretilmektedir (1). Başlı başına bu durum bile dünyada var olan tüm genomik varyasyonların tam olarak tespit edilememesi anlamına gelmektedir. Aynı zamanda yeni mutasyonların tespiti kadar var olan mutasyonların frekanslarının takibi de çok önemlidir (10). Dünyanın daha az şanslı fakir bölgeleri başta olmak üzere, tüm ülkelerde var olan önemli mutasyonların takibi için genotipleme yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

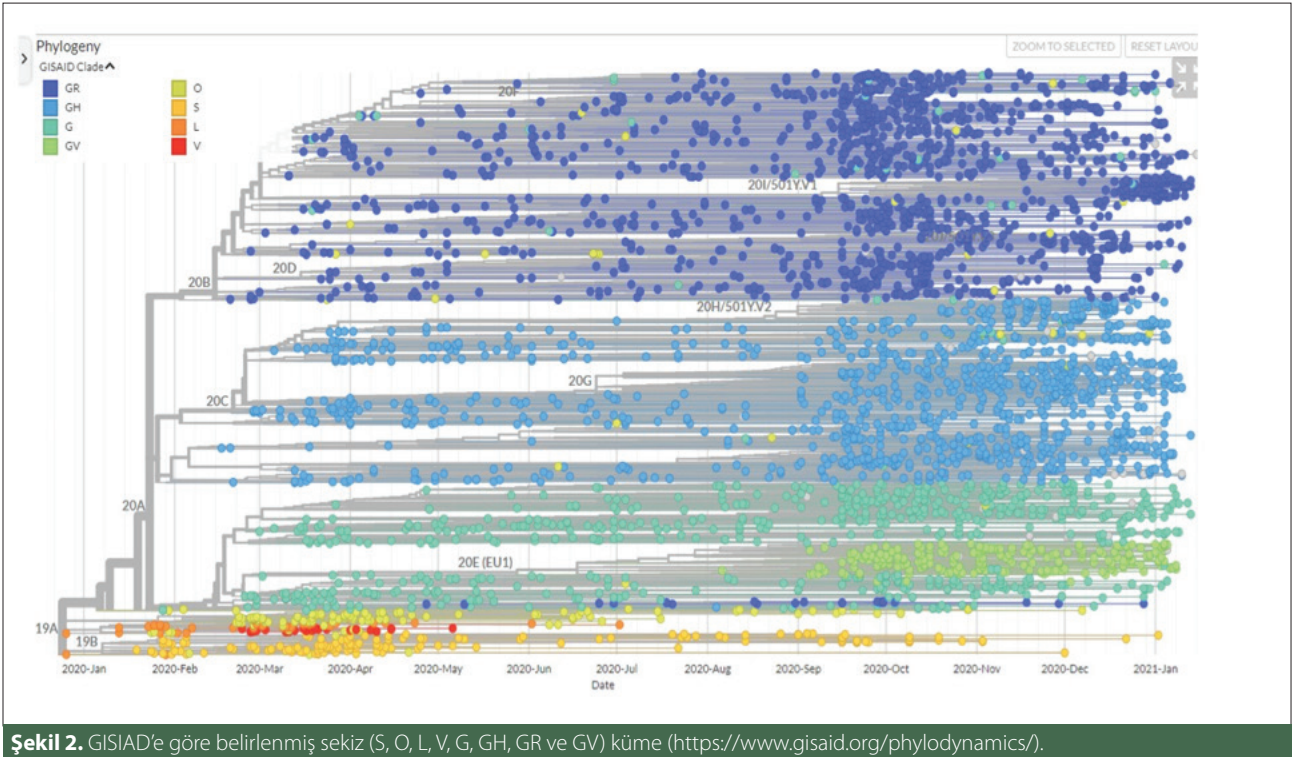
Bugüne kadar SARS-CoV-2 genomunda yaklaşık 12,000 adet mutasyon tespit edilmiştir (1). Gerçekleştirilen filogenetik çalışmalar sonucunda mutasyon motifleri ve coğrafi lokasyonları da göz önüne alındığında GISAID'e göre sekiz (S, O, L, V, G, GH, GR ve GV) küme mevcuttur (9). Nextstrain çalışma grubuna göre ise 12 adet küme belirlenmiştir (Şekil 1,2) (11).

Mutasyonun en çok COVID-19'u teşhis etmek için dünya çapında yaygın olarak kullanılan çeşitli nükleokapsid (N) gen primerleri ve problemlerinin üzerinde olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, Türkiye'deki örneklerde beş mutasyon kümesine ait mutasyon tespit edilmiştir (12).

1 Ocak 2021 tarihi itibarıyla İngiltere'den son dönemde ülkemize giriş yapan ve PCR test sonucu pozitif çıkan kişilere geriye dönük yapılan taramalarda 15 kişide mutasyon ile uyumlu virüs yükü tespit edilmiştir (13).



Şekil 1. Nextstrain çalışma grubuna göre belirlenmiş 12 adet küme (Nextclade 2021) (<https://www.gisaid.org/phylogenetics/>).



Şekil 2. GISAID'e göre belirlenmiş sekiz (S, O, L, V, G, GH, GR ve GV) küme (<https://www.gisaid.org/phylogenetics/>).

Mutasyonlar Neleri Etkileyebilir?

Tanıyı mı?

SARS-CoV-2'nin spesifik tespiti için virüs polimeraz (RdRP), envelope (E), non-structural protein 14 (NSP14), S ve nükleokapsid (N) genlerine dayanan diğer birçok teşhis primerleri ve

probları Dünya Sağlık Örgütü tarafından tasarlanmış ve/veya belirlenmiştir (12).

Teşhis kitleri genellikle zaman içinde statiktir ancak SARS-CoV-2 hızlı mutasyon geçirmektedir. Bu nedenle farklı primerlerin ve problemlerin farklı performans gösterdiği bildirilmiştir.

tir. SARS-CoV-2 genlerinin tamamında çok sayıda mutasyon meydana gelebilir ve bu mutasyonlar teşhis kitleri, aşılar ve ilaçların geliştirilmesini etkileyebilir. Mutasyon en çok ORF1a ve N geninde tespit edilmiştir (14). Özellikle N genine spesifik testlerin bu mutasyonlardan etkilendiği ve PCR amplifikasyonunu değiştirdiği gözlemlenmektedir (14-16). Son dönemde birçok ticari kit birden fazla gen bölgesini hedeflemekte böylece multiplex PCR yöntemleriyle mutasyon kaynaklı amplifikasyon hataları en aza indirilmektedir (16). PCR temelli test yöntemlerinin en önemli eksikliği yalancı negatif netice oluşturma potansiyelidir. Bu sorunu en aza indirmek üzere pozitif kontrol, PCR reaksiyonlarına eklenmektedir (14-16). Primer ve problemlerin bağlanma etkinliğinin mutasyonlardan etkilenip etkilenmediğini takip etmek, mutasyon tespiti ve takibinin önemli bir bileşenidir. In silico PCR ve eMapping yöntemleriyle rutin olarak kullanılan primer ve problemlerin takibi yapılmalı ve ıslak laboratuvar analizleriyle rutin olarak PCR kitlerinin doğrulukları ölçülmelidir.

Salgın seyrini mi? Klinik tabloyu mu?

Birleşik Krallık, yeni bir SARS-CoV-2 varyantı olan VOC 202012/01 (B.1.1.7)'in ortaya çıkmasıyla ilişkili olarak Güneydoğu, Doğu ve Londra bölgesinde COVID-19 vaka oranlarında hızlı bir artışla karşı karşıya kaldı. 26 Aralık 2020 itibarıyla, Birleşik Krallık'tan genom dizilimi ile doğrulanan bu yeni varyantın 3,000'den fazla vakası bildirilmiştir. Diziler, virüsün proteinlerinde, sekizi önemli spike proteininde olmak üzere, 17 amino asit değişikliğine neden olan bir dizi mutasyon biriktirdiğini gösterdi (17). VOC 202012/01 varyantındaki mutasyonlardan biri olan 69/70del pozisyonundaki delesyonun, bir S geni hedefiyle bazı tanısal PCR deneylerinin performansını etkilediği bulunmuştur. Dünya çapında kullanılan çoğu PCR tahlilinde birden fazla hedef kullanılır ve bu nedenle varyantın teşhis üzerindeki etkisinin önemli olması beklenmez (18). VOC 202012/01 varyantındaki mutasyonlardan biri olan N501Y virüsün spike proteininin insan hücrelerindeki ACE2 reseptörüne daha iyi bağlanmasını sağlayarak, virüsün hücreleri daha başarılı bir şekilde enfekte etmesini ve virüsün kişiden kişiye daha fazla aktarımını sağlar (6). Aralık itibarıyla, VOC-202012/01 varyantı, altı DSÖ bölgesinin beşindeki 31 diğer ülke/bölgede rapor edilmiştir (18).

VOC 202012/01'e ek olarak, Güney Afrika'da 501.V2 olarak belirlenmiş başka bir SARS-CoV-2 varyantı bildirilmiştir. Bu varyant ilk olarak Ekim ayından itibaren numunelerde gözlemlenmiş ve o zamandan beri 501.V2 varyantı ile 300'den fazla vaka, şu anda virüsün baskın formu olarak Güney Afrika'da tüm genom dizileme (WGS) ile doğrulanmıştır. N501Y mutasyonu, Güney Afrika'da tanımlanan varyantta da mevcuttur ancak iki varyant bağımsız olarak gelişmiştir. Ön sonuçlar, bu varyantın daha yüksek bir aktarılabilirliğe sahip olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu aşamada VOC 202012/01 gibi, 501.V2'nin daha yüksek enfeksiyon şiddetiyle ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur (17).

Asemptomatik COVID-19'un patojenitesi ve virülansı gizemini halen korumaktadır. 75775 SARS-CoV-2 genom izolatinin ge-

notiplendirmesine dayanarak, asemptomatik enfeksiyonun SARS-CoV-2 11083G> T mutasyonuna (yani yapısal olmayan protein 6'da (NSP6) L37F) bağlı olduğu gösterilmiştir (19). Son dönemde üzerinde en çok tartışılan mutasyon SARS-CoV-2 ait S proteininde gerçekleşmiş olan E484K'ye ait mutasyondur. E484K mutasyonunda, S proteininde 484 pozisyonunda bulunan glutamik asit amino asiti, lizin amino asitine dönüşmüştür (20). E484K mutasyonu "escape mutation (kaçış mutasyonu)" olarak adlandırılmaktadır (21). Bu durumun en temel sebebi SARS-CoV-2 virüsüne karşı olan C121 ve potansiyel olarak başka monoklonal antikorlardan kaçma ve SARS-CoV-2'nin antijenititesinde artış oluşturma olasılığıdır (21). E484K mutasyonu hem B.1.1.248 (Brerizly/Japon) ve 501.V2 (Güney Afrika) varyantlarında mevcuttur (21,22). E484K mutasyonun takibi bu sebeplerden ötürü çok önemlidir.

Mutasyonların İzlemi Nasıl Olmalıdır?

DSÖ, mevcut süveyans sistemlerinin, devam eden sistematik klinik ve epidemiyolojik süveyans yoluyla potansiyel virüs varyasyonlarını değerlendirmek için nasıl güçlendirilebileceğini veya adapte edilebileceğini belirlemek için, mümkün olduğunca genetik sıralama kapasitesinin oluşturulması ve dizileme ve filogenetik analiz yapılmasını öneriyor.

Genel olarak, Birleşik Krallık'ta tüm COVID-19 vakalarının yaklaşık %5 ila 10'u düzenli olarak sekanslanmaktadır (18).

SARS-CoV-2 VOC 202012/01 ve 501Y.V2 varyantlarının genomik verileri, ulusal makamlar tarafından paylaşılmış ve Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID)'ya yüklenmiştir ve virüsün genomik süveyansı global olarak devam etmektedir (<https://www.gisaid.org/>) (18).

Ham dizi okumalarını veya birleştirilmiş genom dizilerini girdi olarak alan ve nokta mutasyonlarını tanımlamak ve karakterize etmek için veri tabanı dizileriyle karşılaştıran MicroGMT adlı bir Python paketi <https://github.com/qunfengdong/MicroGMT> adresinde ücretsiz olarak mevcuttur. Bu amaçla CoV-Glue, gibi farklı web tabanlı programlar da mevcuttur (5).

SARS-CoV-2 genomunu NGS sekanslama yöntemleri kullanarak tüm genom düzeyinde sekanslamak hem yeni mutasyonların tespiti hem de var olan mutasyonların takibi açısından en efektif ve geçerli yöntemdir (1,6). Ancak hem üretilen yeni nesil sekans verisinin büyüklüğü, gerekse ileri biyoinformatik analizlere ihtiyaç duyulmasından ötürü, strateji olarak hem yeni nesil tüm genom çalışmalarının bir koldan devamı hem de E484K, D614G ve N501Y gibi önemli mutasyonların genotiplenerek takibi gerekmektedir. Bu noktada özellikle S proteine özgü, hedefli sekanslama ("targeted sequencing") ya da varyantların hedefli bir şekilde genotiplenmesi, ekonomik olacağı gibi, çok sayıda örneklemeyle tüm genom sekanslanamayan SARS-CoV-2 varyantlarının takibi mümkün olabilecektir. Ülkemiz gibi çok sayıda test yapılan ülkeler için bu amaçla günlük tekil test sayısının rastgele örneklemeyle 1000 ila 5000'de biri kadar mutasyon izlemi önerilebilir.

Öneriler

1. SARS-CoV-2 genomu NGS sekanslama yöntemleri kullanarak tüm genom düzeyinde sekanslanarak mutasyonların tespiti, mutasyonların fonksiyonel ve biyolojik anotasyonlarının gerçekleştirilmesi önerilir.
2. In silico PCR ve eMapping yöntemleriyle rutinde kullanılan primer ve problemlerin takibi yapılmalı ve ıslak laboratuvar analizleri ile rutin olarak PCR kitlerinin doğrulukları ölçülmelidir.
3. Yeni mutasyonların tespiti yanında E484K, D614G ve N501Y gibi önemli mutasyonların genotiplenerek takibi yapılmalıdır.
4. Özellikle S proteine özgü, hedefli sekanslama ("targeted sequencing") ya da varyantların hedefli bir şekilde genotiplenmesi ekonomik olacağı gibi çok sayıda örneklemeyle tüm genom sekanslanamayan SARS-CoV-2 varyantlarının takibi de mümkün olabilecektir.
5. Ülkemiz için günlük tekil test sayısının rastgele örneklemeyle 1,000 ila 5,000'de biri kadar mutasyon izleminin yapılması önerilebilir.
6. Yedi bölge ve Marmara için İstanbul'a ilave bir merkez olmak üzere toplam sekiz farklı bölgede genotiplendirme yapılabilmesi, tam bir izlem yapılabilmesi açısından önemlidir.
7. T.C. Sağlık Bakanlığımızca merkezi olarak satın alma ve lojistik desteğin sağlanması, işleyiş açısından önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ* 2020;98(7):495-504. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.253591>
2. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife* 2020;9. <https://doi.org/10.7554/eLife.57309>
3. Forster P, Forster L, Renfrew C, et al. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(17):9241-3. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
4. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579(7798):265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
5. Xing Y, Li X, Gao X, et al. MicroGMT: A mutation tracker for SARS-CoV-2 and other microbial genome sequences. *Front Microbiol* 2020;11:1502. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01502>
6. Stefanelli P, Faggioni G, Lo Presti A, et al. Whole genome and phylogenetic analysis of two SARS-CoV-2 strains isolated in Italy in January and February 2020: Additional clues on multiple introductions and further circulation in Europe. *Eurosurveillance* 2020;25(13). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.13.2000305>

7. Hu T, Li J, Zhou H, et al. Bioinformatics resources for SARS-CoV-2 discovery and surveillance. *Brief Bioinform* 2021;2021(00):1-11. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa386>
8. Charre C, Ginevra C, Sabatier M, et al. Evaluation of NGS-based approaches for SARS-CoV-2 whole genome characterisation 1. *Virus Evol* 2020;6(2):veaa075. <https://doi.org/10.1093/ve/veaa075>
9. Alm E, Broberg EK, Connor T, et al. Geographical and temporal distribution of SARS-CoV-2 clades in the WHO European Region, January to June 2020. *Eurosurveillance* 2020;25(32). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001410>
10. CDC. Emerging SARS-CoV-2 Variants. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html> (Access date: 23.01.2021).
11. Nextclade. Available from: <https://clades.nextstrain.org/> (Access date: 23.01.2021).
12. Wang R, Hozumi Y, Yin C, et al. Mutations on COVID-19 diagnostic targets. *Genomics* 2020;112(6):5204-13. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.028>
13. 13. Medimagazin Sağlık Haber Portalı | Sağlık Personeli Haberleri. Mutant COVID 19 Türkiye'de 15 kişide tespit edildi: İngiltere uçusları geçici olarak durduruldu. Available from: <https://www.medimagazin.com.tr/guncel/koronavirus/tr-mutant-covid-19-turkiyede-15-kiside-tespit-edildi-ingiltere-ucuslari-gecici-olarak-durduruldu-11-686-93230.html> (Access date: 13.01.2021).
14. Smithgall MC, Dowlathshahi M, Spitalnik SL, et al. Types of assays for SARS-CoV-2 testing: A review. *Lab Med* 2020;51(5):e59-e65. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa039>
15. Hur KH, Park K, Lim Y, et al. Evaluation of four commercial kits for SARS-CoV-2 real-time reverse-transcription polymerase chain reaction approved by emergency-use-authorization in Korea. *Front Med* 2020;7:521. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00521>
16. Park M, Won J, Choi BY, et al. Optimization of primer sets and detection protocols for SARS-CoV-2 of coronavirus disease 2019 (COVID-19) using PCR and real-time PCR. *Exp Mol Med* 2020;52(6):963-77. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0452-7>
17. ECDC. RRA - Risk related to spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA. 2020.
18. WHO. SARS-CoV-2 Variants. Available from: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/> (Access date: 13.01.2021). <https://doi.org/10.31579/2690-8794/030>
19. Wang R, Chen J, Hozumi Y, et al. Decoding asymptomatic COVID-19 infection and transmission. *J Phys Chem Lett* 2020;11(23):10007-15. <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.0c02765>
20. WHO. Statement of the WHO Working Group on COVID-19 Animal Models (WHO-COM) about the UK and South African SARS-CoV-2 new variants. Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/statement-of-the-who-working-group-on-covid-19-animal-models-\(who-com\)-about-the-uk-and-south-african-sars-cov-2-new-variants](https://www.who.int/publications/m/item/statement-of-the-who-working-group-on-covid-19-animal-models-(who-com)-about-the-uk-and-south-african-sars-cov-2-new-variants) (Access date: 23.01.2021).
21. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, et al. Escape from neutralizing antibodies 1 by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife* 2020;9:1. <https://doi.org/10.7554/eLife.61312>
22. NIID. Brief report: New Variant Strain of SARS-CoV-2 Identified in Travelers from Brazil. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/10108-covid19-33-en.html> (Access date: 23.01.2021).

VİROLOJİK TANI, MUTASYON İZLEMİ, SARS-CoV-2 RE-ENFEKSİYON

SARS-CoV-2 Re-Enfeksiyon

İlkay Karaoğlu, Mustafa Kemal Çelen

1 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

2 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Giriş

Hem hümmoral hem de hücre aracılı bağışıklık, SARS-CoV-2 re-enfeksiyon (yeniden enfeksiyon)'a karşı koruyucu bağışıklık sağlar. Enfekte olmuş kişilerin çoğunun, nötralize edici antikorlar ve hafıza T hücrelerini yeterli oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir (1). SARS-CoV-2 ve MERS-CoV'ye özgü IgG antikor yanıtlarının enfeksiyondan sonra, bir yıldan daha uzun süre kalıcılığını değerlendiren uzun süreli çalışmalar, antikor titrelerinin zamanla azaldığını bulmuştur (1). Antikorların varlığı, mutlaka koruyucu bağışıklığa eşit değildir. Daha önceki bazı çalışmalar, özellikle SARS-CoV-2 için, 90 gün sonra zayıflayan antikor yanıtının azaldığını bildirmiştir (2,3). Yaklaşık beş aylık bir süre için nispeten stabil olan anti-spike antikorların gerçek SARS-CoV-2'nin nötralizasyonu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Orta ağır enfeksiyon geçiren vakaların % 90'ından fazlasında saptanabilir nötralize edici antikor oluşur ve titreleri enfeksiyondan sonra birkaç ay boyunca nispeten sabit kalır (3). Bu antikorun, re-enfeksiyondan koruduğuna dair kesin kanıt sağlayamasak da, re-enfeksiyon olasılık oranını azaltacağına inanıyoruz (3). Aşı kaynaklı nötralize edici antikor titreleri, insan olmayan primatlarda korumayla ilişkili bulunmuştur (4). Re-enfeksiyonlar diğer mevsimsel koronavirüslerde meydana gelir ve başka bir Betacoronavirus olan HCoV-OC43 ile re-enfeksiyonlar 90 gün sonra bildirilmiştir (5,6). HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1'in ortalama koruyucu bağışıklık süresinin 45 hafta olduğunu (7), diğer koronavirüslerle re-enfeksiyon riskinin, azalan antikor titrelerine bağlı olmadığı ancak nispeten yüksek ve stabil antikor titrelerinin varlığında meydana gelebileceği gösterilmiştir (5). Laboratuvarda doğrulanmış 133,266 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada, ilk SARS-CoV-2 epizodunu takip eden 45 günden daha uzun bir süre boyunca pozitif sürüntülü 243 vaka bildirilmiş ve 54 vakanın yeniden enfeksiyon kanıtı (ikinci pozitif PCR Ct ["cycle threshold"; döngü eşiği değerleri] <30) veya semptomların yeniden ortaya çıkmasını destekleyen bulgular gösterilmiştir (8). Viral genom dizileme kanıtlarının mevcut olduğu 12 vaka için, %33,3'lük bir doğrulama oranıyla, dört vaka re-enfeksiyon olarak doğrulanmış ve bu oran re-enfeksiyon ölçütleri-

ne uygulanmasıyla %0,01 (%95 GA= 0,01-0,02) oranında re-enfeksiyon riski ve 10,000 kişi-haftada 0,36 (%95 GA= 0,28-0,47) re-enfeksiyon insidans oranı olarak hesaplanmıştır (8). SARS-CoV-2 re-enfeksiyonunun meydana gelebileceği ancak nadir görülen bir durum olduğu ve birincil enfeksiyondan sonra en az birkaç ay süren güçlü bir koruyucu bağışıklığın re-enfeksiyona karşı koruduğu vurgulanmıştır (8). Re-enfeksiyonların iyi tolere edildiği ve birincil enfeksiyonlardan daha semptomatik olmadığı tespit edilmiş olsa da, enfekte olmuş kişilerin zaman içinde daha fazla takip edilmesi, bağışıklığın azalmasının olası etkilerinin aydınlatılmasına katkı sağlayacağı bu kohort için vurgulanmıştır (8).

SARS-CoV-2 PCR Re-pozitifliği veya COVID-19 Relapsı

Semptom başlangıcından 90 gün içinde, zayıf re-pozitif PCR (Ct değeri >35) sonuçları muhtemelen gerçek aktif enfeksiyonu değil, kopyalanmayan virüsü yansıtır (9-11). Hastanede yatan COVID-19 hastalarında hastalığın klinik seyri, şiddetli ve kritik hastalığı olan hastalarda uzayabilir ve CDC'ye göre, 90 günlük bir zaman dilimi boyunca pozitif PCR, muhtemelen re-enfeksiyondan ziyade uzun süreli kopyalanamayan inaktif virüsü yansıtır (10). Bununla birlikte, replikasyona yetkin virüs nadiren 10-20 güne kadar ve hatta o zaman bile çoğunlukla şiddetli COVID-19 vakalarında tespit edilmiştir ancak bağışıklığı baskılanmış hastalar için daha uzun süreler bildirilmiştir (10,11).

Gerçek re-enfeksiyondan ziyade, diğer viral enfeksiyonlar veya bakteriyel/fungal süper enfeksiyonların bazılarında, kalıntı SARS-CoV-2 RNA varlığında çakışan semptomatik epizodlarla açıklanabilir (12).

SARS-CoV-2 RT-PCR Re-pozitifliği

SARS-CoV-2 RT-PCR re-pozitifliği, ilk epizodtan 90 güne kadar asemptomatik bir hastada negatif testleri takiben pozitif RT-PCR'yi tanımlar. Bu vakalar muhtemelen replikatif virüsü temsil etmez ve izolasyonu gerektirmez. Düşük viral yük, genellikle yeniden pozitifliğin bir özelliğidir (11).

Doğrulanmış SARS-CoV-2 Re-enfeksiyonu

- a. Viral ilk enfeksiyonun gerçek bir ilk epizod olduğunun doğrulanması, gerçek enfeksiyondan ziyade olası kontaminasyonun ekarte edilmesi önemlidir. Zayıf re-pozitif (PCR Ct değerleri >35) değerleri gerçek enfeksiyondan ziyade, olası kontaminasyon anlamına gelebilir. Mümkünse orijinal örneğin yeniden test edilmesi önerilir (11).
- b. İki pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR (Ct < 35) ile re-enfeksiyon varlığı (veya hücre kültürüne göre virüsün kopyalanmasının kanıtı veya subgenomik RNA tespiti) farklı zaman dilimlerinde kanıtlanmalıdır.

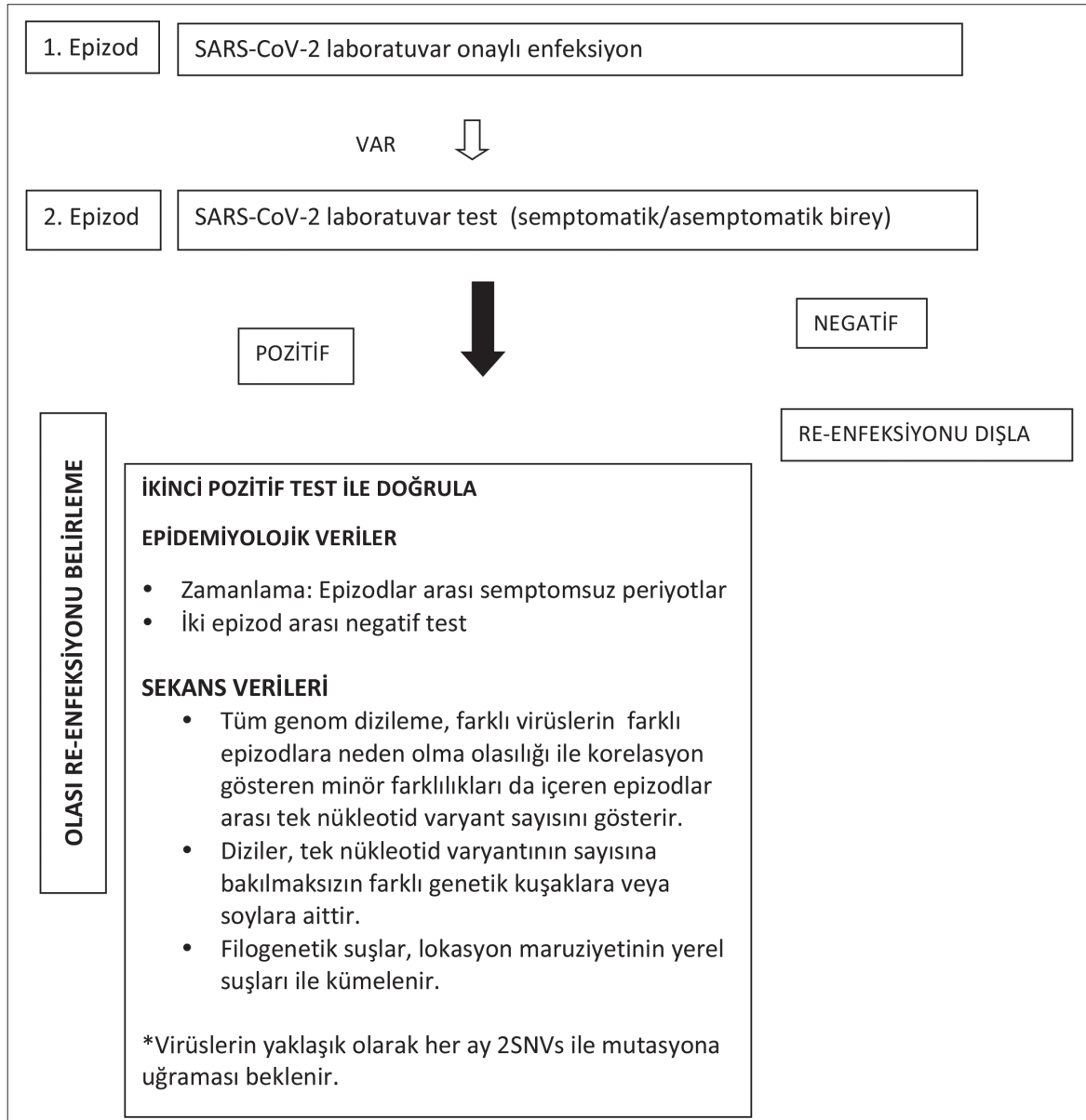
Ayrıca,

- c. İki farklı filogenetik suşla enfeksiyonun doğrulanması (herhangi bir dizi varyasyonuna sahip iki farklı virüs varyantının kanıtı), iki bölüm arasında dizi varyasyonunun gösterilmesi gereklidir.
- d. İdeal olarak iki ama en az bir negatif RT-PCR testi, iki enfeksiyon atağı arasında farklı örnekler ile belgelenmelidir.

Ayrıca Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC)'nin önerisi de benzer olarak Şekil 1'de gösterilmiştir (10).

Klinik SARS-CoV-2 Re-enfeksiyonu

İlk enfeksiyonun başlangıcından en az 90 gün sonra klinik semptomları düzelmiş ve iki PCR testi negatifliği görülmüş bir hastada, pozitif PCR testinin (Ct < 35) eşlik ettiği durumlar da klinik olarak tanımlanabilir.



Şekil 1. Önceden kanıtlanmış COVID-19 olgularında re-enfeksiyonunun değerlendirilmesi (CDC).

SNV: Tek nükleotid varyantı.

Tablo 1. COVID-19 hastalığı re-enfeksiyonu, nüks ve PCR re-pozitifliği tanımları (11)

Değişken	Doğrulanmış re-enfeksiyon	Klinik re-enfeksiyon	Epidemiyolojik re-enfeksiyon	Relaps/re-aktivasyon	Re-pozitiflik
Klinik semptom	Karakteristik klinik semptom	Karakteristik klinik semptom	Asemptomatik/Semptomatik	Karakteristik klinik semptom ^a	Asemptomatik
PCR*	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Viral kültür*	Pozitif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
İlk enfeksiyondan uzaklık	>90 ^b gün			<90 gün	<90 gün
İzolasyon	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Değerlendirilebilir	Önerilmez
İlave bulgular	Farklı dönemlerdeki RNA, farklı suşların gösterilmesi	Epidemiyolojik risk faktörü (bilinen maruziyet veya salgın durumu), başka sebep yok	Epidemiyolojik risk faktörü (bilinen maruziyet veya salgın durumu)	Yeni maruz kalma yok, düşük yayılma oranı olan toplum	

*Biri yapılmalı.

^a Koronavirüs hastalığının karakteristik klinik belirtileri 2019 (COVID-19).^b İki ardışık negatif PCR testiyle iyileşme kanıtları 90 günden az olması durumunda mevcut bilinen COVID-19 maruziyetiyle düşünülebilir.

İlave olarak;

- Salgınla desteklenen epidemiyolojik risk faktörleri mevcuttur (önemli maruziyet, yakın temas).
- Başka bir enfeksiyon nedenine dair kanıt yoktur (11).

Epidemiyolojik SARS-CoV-2 Re-enfeksiyonu

Re-enfeksiyon, epidemiyolojik amaçlar için semptomlara bakılmaksızın, ilk epizodtan 90 gün sonra herhangi bir pozitif RT-PCR testi (Ct değerleri <35) olarak tanımlanabilir. Doğrulama, genotipik testlerle zaman ve kaynak tükettiğinden, herhangi bir şüpheli re-enfeksiyon vakası izolasyon için düşünülmelidir (11).

90 gün içindeki RT-PCR tekrar pozitifliği ile ilgili olarak, bu peyriyotta yeniden enfeksiyonu tanımlamak için birinci ve ikinci epizod örneklerinin genotipik testlerini gerçekleştiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (11). Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) re-enfeksiyonu, nüks ve PCR re-pozitifliği tanımları Tablo 1'de gösterilmiştir (11).

COVID-19'un Nüksetmesi

COVID-19 ile uyumlu semptomlar, birincil enfeksiyondan sonraki 90 gün içinde pozitif veya devam eden RT-PCR ile birlikte i) epidemiyolojik maruziyetin olmaması, ii) başka bir hastalığın olmamasıyla desteklenir. Viral kültür pozitif olabilir. Aynı türün tam genom dizilimiyle gösterilerek re-enfeksiyondan kesin olarak ayırt edebilir ve doğrulanmış nüks olarak tanımlanabilir (11). Bu nedenle bu vakaların olup olmadığına karar vermek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır; izolasyon düşünülmelidir (11).

Spike proteinindeki 400'den fazla varyant dahil olmak üzere, çeşitli mutasyonlardan oluşan virüsün binlerce farklı varyantı rapor edilmiştir (11). Bağışıklık yanıtından kaçabilen yeni suşların seçilmesi mümkündür (13).

KAYNAKLAR

- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: Antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *Nat Commun* 2020;11(1):4704. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>
- Alter G, Seder R. The power of antibody-based surveillance. *N Engl J Med* 2020;383(18):1782-4. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2028079>
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* 2020;370(6521):1227-30. <https://doi.org/10.1126/science.abd7728>
- Yu J, Tostanoski LH, Peter L, et al. *Science* 2020;369(6505):806-11.
- Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med* 2020;26(11):1691-3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>
- Kiyuka PK, Agoti CN, Munywoki PK, et al. Human coronavirus NL63 molecular epidemiology and evolutionary patterns in rural coastal Kenya. *J Infect Dis* 2018;217(11):1728-39. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy098>
- Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* (New York, NY). 2020;368(6493):860-8. <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>
- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. *medRxiv* 2020:2020.08.24.20179457. <https://doi.org/10.1101/2020.08.24.20179457>
- Singanayagam A, Patel M, Charlett A, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill* 2020;25(32):2001483. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483>
- ECDC. Reinfection with SARS-CoV-2: Considerations for public health response, 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Re-infection-and-viral-sheddingthreat-assessment-brief.pdf>

11. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, et al. Definitions for Coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(3):315-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.028>
12. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* 2020;81(5):816-46. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.073>
13. Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ* 2020;98(7):495-504. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.253591>

COVID-19 HASTALARIN İZLEMİ

Aseptomatik ve Semptomatik Olguların İzlenmesi

Fatma Sırmatel

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Giriş

COVID-19 enfeksiyonu son bir yıl içinde, bildiğimiz tüm enfeksiyon hastalıkları bilgilerini allak bullak eden ciddi bir solunum yolu enfeksiyonudur (1). Bir koronavirüs hastalığı olan COVID-19 olgularının ilk çıktığı günden bu yana, klinik gidişatı ve nasıl bir tabloda gelişeceği kesinlik kazanmamıştır (2,3). COVID-19 olgularında başlangıçtan beri bildiğimiz aseptomatik ve semptomatik olgular, altta yatan komorbiditeye göre; hastanın yaşı, cinsi ve immün yapısı ile ilişkili olarak farklı klinik gidişat göstermektedir (4). Son zamanlarda olguların klinik görünümünü tipik ve atipik olarak tanımlamak daha yararlı olabilir (4). Ancak olguların yarısından fazlası halen aseptomatik izlenirken, bir kısmı presemptomatik dönemden semptomatik döneme geçmektedir.

Bir yıl önce Çin'in Wuhan bölgesinde çıkan bu alt solunum yolu enfeksiyonu, hızlı yayılması ve ciddi solunum yetmezliğine neden olması dolayısıyla tüm dünyada uzun süren bir pandemi yaşanmasına neden olmuştur (5,6). Virüs; insandan insana ağızdan çıkan sekresyonlarla, yakın temasta bulunan kişilere, burun, boğaz ve gözden bulaşmaktadır. Virüs, burun epitel hücrelerinde ACE2 reseptörlerine bağlandıktan sonra siler hücreler aracılığıyla alt solunum yoluna inerek ilk enflamatuvar yanıtı akciğer dokusunda göstermektedir (7). Virüs, henüz üst solunum yolu mukozasında bulunurken belirgin bir semptom olabilir de olmayabilir de. Virüsün patogenezi gereği, akciğerlere ulaşmasıyla pnömosit II'lerde apoptozis ve endotel membranında oluşturduğu enflamasyon ile hızla değişen birçok klinik yanımı görmek mümkündür (2,8). İnkübasyon süresi 1-14 gün arası olarak kabul edilen bu viral enfeksiyonda, olguların büyük bir çoğunluğu aseptomatik olarak seyir gösterir. Salgının ilk başladığı dönemde ateş, kuru öksürük, nefes darlığıyla akciğer tutulumunun görüldüğü tablolar mevcutken bunun yerini kardiyak, renal, nörolojik ve cilt tutulumu ile gelen olgularda zaman sürecinde farklılık görmek mümkün olmuştur (1,7). Halen bu hastalığın bilinmeyen yönlerini ortaya koyan çalışmalarda COVID-19 multisistemik tutulumla endotelde enflamasyon kesin bilinen bir süreçtir (Hassan, Sheikh, Jmal, Ezeh ve Akhtar; 2020). Virüsün patogenezi itibarıyla, nazal mukozadan tutularak akciğere inmesi ve sonra ACE2 reseptörü bulunan tüm organları tutması, inkübasyon süresinin 2-22 güne çekilmesi sonucu klinik tablonun aseptomatik/semptomatik olarak

görülmesi, halen tam bir tedavi protokolünün bulunamaması, bu hastalıktan hızla geliştirilen aşıyla korunma gerçeğini ortaya koymuştur (9). Şu anda yüz milyona yakın insanı enfekte eden ve tüm dünya ülkelerinde halen değişik subtipleri ile görülen bu solunum yolu virüs hastalığının tanı ve hızla tedavisi mortaliteyi anlamlı olarak azaltmaktadır (10).

Aseptomatik Olgular

Hastalığın kliniği aseptomatik, presemptomatik, semptomatik olarak incelenmektedir. Yapılan bir çalışmada virüsün üst solunum yolunda 17-83, alt solunum yolunda 14-59, gaitada 17,2-126 ve serumda 166-60 gün bulunduğu gösterilmiştir (2). Salgının ilk dönemlerinde küçük bir grupta yapılan çalışmada virüsün bulunma süresi aseptomatiklerde 5-28, ciddi olmayan semptomlu olgularda 2-21 ve ciddi olgularda 9-33 gün bulunduğu belirtilirken zamanla artan klinik tablolar bu hastalığın tanımlanması ve izlenmesinde zorluk yaratmaktadır (11).

Aseptomatik tablo, nazal sürüntüde PCR ile COVID-19 testi pozitif olan ve hiçbir yakınması olmayan, genelde sağlık çalışanları, çocuk ve genç yaş grubunda görülmektedir (12). Yapılan izlemlerde aseptomatik olanların %49 presemptomatik olarak semptomlu döneme geçebilmektedir (13,14). Özellikle ikinci salgın döneminde daha çok belirgin hale gelen aseptomatik olgular hiçbir semptom göstermeden virüsü dış ortama yaymaya devam etmektedirler. İkinci salgında inkübasyon süresini 5-22 gün olabileceğini belirten derlemelerde >60 yaş üstünde insanlarla temas durumunda olan aseptomatikler, virüsün yayılmasında önemli bir rol oynamaktadırlar (3,15). Aseptomatik olgular semptomatik olgulardan daha az bulaştırıcıdır ancak sessiz olmaları dikkate alınmalıdır. Singapur'da yapılan bir indeks olgu temasında aseptomatik olguların ancak %2'sinin COVID-19 testi pozitif bulunmuştur (14). Çin'deki pandemi döneminde aseptomatiklerin %81 olduğu bilinirken yedi günde hiç semptom vermeyen %17 kişinin daha sonra bilinen gribal enfeksiyon semptomlarını 7-13 gün içerisinde gösterdikleri saptanmıştır (16). Bu aseptomatik olgularda CRP artışı olmadan ve akciğer tutulumu görülmeden virüs, semptomatiklerden daha kısa sürede bulunmaktadır (2,11). Aseptomatik olguların evde izolasyonla, 10-14 gün içerisinde yayacağı virüsün çok alt düzeylere indiği hatta kaybolduğu görülmüştür (13).

Tablo 1. Semptomlu hastaların klinik spektrumu (Parasher A. Postgrad Med J 2020;0:1-9)

	Bulgular	Yaklaşım/Yönetim
Asemptomatik	1.Hiçbir klinik semptom yok 2.Pozitif nazal/faringeal sürüntü 3.Normal X-ray akciğer grafisi	Evde izolasyon, izlem, antiviral tedavi
Hafif (Mild)	1.Ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, halsizlik, vücut ağrısı, miyalji 2.Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal	Evde izlem, antiviral tedavi, telefonla takip
Orta (Moderate)	1.İlerleyen öksürük ve ateş, pnömoni semptomları ve hipoksi olmadan 2.Yüksek çözünürlü akciğer tomografisinde (CT) belirgin lezyonlar	Komorbiditesi varsa hastaneye yatırma, yoksa antiviral tedaviyle yakından takip
Ciddi (Severe)	Hipoksi ile devam eden pnömoni $SpO_2 < \%92$	Hastaneye yatırma, komorbiditesi varsa destek/antiviral/steroid/antibiyotik tedaviyle her altı saatte değerlendirme
Kritik (Critical)	ARDS, koagülasyon bozukluğu ile giden şok, ensefalopati, kalp yetmezliği, akut böbrek yetmezliği	Yoğun bakım şartlarında destek/antiviral/antibiyotik/antisitokin/steroid tedavisi açısından değerlendirmek

Semptomatik Olgular

Preseptomatik kişiler, 1-3 gün içinde virüsü bulundukları ortama bol miktarda yayarlar. Bu kişilerde üst solunum yolu semptomları boğaz ağrısı, boğazda yanma, nazal tıkanıklık ve koku almada bozukluk/yetersizlik şeklinde görülebilir (17). Bu klinik tablo semptomatik dönem dediğimiz hafif ("mild"), orta ("moderate"), ağır ("severe") ve kritik ("critic") dönem şeklinde görülebilir. Bu dönemdeki bazı hastaların akciğer tomografisinde tutulumlar ve buzlu cam görünümü önemli bir tanı kriteridir. Hastaların kandaki oksijen saturasyonunun düşmesi, hemogramda lenfosit ve trombosit sayısının azalması, koagülasyon göstergelerinin bozulması (ferritin ve D-dimer artışı) semptomlu hastaların klinik devrelerini tanımlamada yardımcıdır. Bu dönemde hastaların kardiyak tutulumunda miyokardit ve koroner damarların tutulması yükselen troponin nedeniyle akut miyokart enfeksiyonu ile karıştırılabilir. Bunların klinik devrelere göre bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

Yapılan geniş çalışmalarda, 23 ülkeden yapılan derlemede en çok bilinen altı ana semptom %25 olarak bulunmuştur. Bunlar son çalışmalarda ateş %58,6, öksürük %54,2, dispne %30,8, halsizlik %29,7, yorgunluk %28,6, burun tıkanıklığı %14,7, boğaz ağrısı %14,4, rinit %14,2, baş ağrısı %12,1, göğüs ağrısı %14,4, ishal %9,5, ürperme hissi %13,4 ve balgam çıkarma olarak rapor edilmiştir (10,16). Ayrıca hastaların %20,8'inde nörolojik, %20,4 dermatolojik ve %20 kardiyolojik şikayetler görülebilir (1,6,9).

COVID-19 kliniğinde görülen semptomlar, genellikle başlangıçta %81 oranında hafif bulgular olarak görülürken hızla ilerleyebilir. Orta klinik bulgularda öksürük, nefes darlığı, takipne olmasına rağmen hastanın evde izlenmesi uygun olabilir. Bu olguların hipertansiyon, diyabet, obezite, akciğer, kardiyak, metabolik ve malign hastalıklar gibi komorbiditesi varsa ya-

kın takip edilmelidir. Bu olgularda mortalite %0,7 olarak bildirilmiştir (4). Ciddi olgularda, hastada akciğer tutulumu ve en sık görülen altı klinik tablonun üçünü görebiliriz. Bu olgularda mortalite %3-11 arasındadır (6,9). Ciddi olgularda komorbidite varsa mortalite %49 iken, ciddi olmayanlarda mortalite %0,9 olarak bildirilmiştir (6). Semptomlara ek olarak akciğer tomografisinde %50 den fazla tutulum, arteriyel kan gazında $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg ise ciddi hipoksemi vardır. Ciddi ve kritik olgularda en çok korkulan tablo hastanın hızla solunum yetmezliğine girmesidir. Akut respiratuvar sendromu (ARDS); hafif, orta ve ciddi olmak üzere üç tabloda görülür. Hastalarda sepsis ve septik şok gelişebilir ve birçok organ yetmezliğiyle birlikte görülebilir (5,6,18).

Olguların İzlemi

Asemptomatik olgular, virüsü yayma açısından semptomatik olanlara göre daha az riskli olabilir ancak bu olguların komorbiditesi olan insanlarla temasında bu durum çok önemlidir. Semptomatik olguların hafif, orta, ciddi tabloları mutlaka yakından izlenmelidir. Hastaların %5'i ciddi tabloya geçerek hızla yoğun bakıma geçebilir. Yoğun bakıma giren hastalarda gelişecek sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve fungal enfeksiyonlar hastaların izleminde dikkat edilmesi gereken noktalar. Ciddi ve ağır hastalarda steroid ve antisitokinler kullanıldığı için reaktif olacak tüberküloz akılda tutulmalıdır. Özellikle pulse steroid kullanılan hastalarda gözlemlenen hiperglisemi ve geç dönemde gelişecek osteoporoz ve aseptik nekrozların farkında olmak gerekir.

KAYNAKLAR

1. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: Systematic review. Wien Klin Wochenschr 2021;133(7-8):377-82. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>

2. Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe* 2020;2(1):e13-22. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5)
3. Li F, Li YY, Liu MJ, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: A retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021;3099(20):1-11. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30981-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30981-6)
4. Macera M, De Angelis G, Sagnelli C, et al. Clinical presentation of COVID-19: Case series and review of the literature. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(14):1-11. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145062>
5. Heydari K, Rismantab S, Shamshirian A, et al. Clinical and paraclinical characteristics of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2020;(April). <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044057>
6. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, et al. Coronavirus (COVID-19): A Review of clinical features, diagnosis, and treatment. *Cureus* 2020;12(3):e7355. <https://doi.org/10.7759/cureus.7355>
7. Gm B, Distratis P, Ks A, et al. Clinical features in predicting COVID-19. 2020;(September). <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2020.29.004873>
8. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J* 2021;97(1147):312-20. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
9. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020;9(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
10. Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, et al. *Idsa Covid 2021*. 2021.
11. Yongchen Z, Shen H, Wang X, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):833-6. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1756699>
12. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, et al. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;98:180-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.052>
13. Pollock AM, Lancaster J. Asymptomatic transmission of COVID-19. *BMJ* 2020;371:1-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4851>
14. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, et al. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet* 2020;397(10269):93-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9)
15. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir* 2020;2600(20):30116. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
16. Li F, Li YY, Liu MJ, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: A retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 2021;3099(20):1-11. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30981-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30981-6)
17. Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear Nose Throat J* 2020;99(9):569-76. <https://doi.org/10.1177/0145561320920762>
18. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172(9):577-82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>

COVID-19 HASTALARIN İZLEMİ

Diyabet Hastalarında, Kalp Hastalığı Olanlarda ve Gebelerde COVID-19 Enfeksiyonu

Hüsnü Pullukçu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş

Pandeminin başlangıcından itibaren COVID-19 hastalığı seyrinde diyabetiklerde, hipertansiflerde ve kronik kardiyak hastalığı olanlarda mortalite riskinin daha yüksek olduğu tartışılmaktadır. Bu hastalar tüm tedavi rehberlerinde yüksek riskli hasta grubunda yer almaktadırlar. Semptomlarda, tanı ve ilk takip testlerinde herhangi bir farklılık yoktur. Ancak klinik seyrinde hızlı kötüleşme olabileceği için yakın takip önemlidir. Bu hasta gruplarında yatış oranları yüksektir, hastanede kalış ve uzun süreli takip gerekliliği daha fazladır.

Diyabet ve COVID-19

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2000'de ilk kez yayınladığı *Diabetes Atlas*'ında, dünyada erişkin nüfusta diyabet sıklığını %4,6 olarak vermiştir. 2019'a geldiğimizde ise diyabet sıklığı %9,3 olarak bildirilmiştir ki bu rakam yaklaşık 463 milyon kişilik popülasyona denk gelmektedir. Yaş, özellikle tip 2 diyabetes mellitus (DM) açısından önemli bir risk faktörüdür. Yine 2019 *Diabetes Atlas* verilerine göre 75-79 yaş aralığındaki popülasyonda diyabet sıklığı %19,9 olarak saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından akut ve bulaşıcı bir pandemi olarak ilan edilen SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, yine DSÖ tarafından 2007 yılında kronik bulaşıcı olmayan bir pandemi olarak ilan ettiği diyabetle birlikteliğinde hastalığın mortalite ve morbiditesi artmaktadır. Çin'deki COVID-19'un genel mortalitesiyle karşılaştırıldığında, diyabetli kişilerde ölüm oranı yaklaşık üç kat daha fazladır. Diğer koronavirüs (CoV) tipleriyle gelişen SARS (2003) ve MERS (2014) salgınları sırasında DM ile CoV enfeksiyonun morbidite ve mortalitesi arasında anlamlı korelasyonlar rapor edilmiştir. SARS-CoV enfeksiyonu sonrası ölen hastaların otopsi çalışmaları, virüsün dokuya penetrasyon için kullandığı ACE2 ekspresyonunun, ekzokrin pankreasın yanında pankreas adacıklarında da yoğun olduğu bildirilmiştir. Bu histopatolojik bulguyu destekler biçimde Çinli bir grup, SARS-CoV enfeksiyonu sırasında hiperglisemiyle birlikte pankreatik enzimlerin de yükseldiğini bildirmiştir. Çin kaynaklı COVID-19 yayınlarında, bu virüsün sekonder DM yapabileceği, enfeksiyon sırasında ortaya çıkan sekonder DM veya stres hiperglisemisinin geri dönüşümlü olduğu, enfeksiyon tablosu düzelirse normoglisemiye döndüğü vurgulanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu da diyabetik bireylerde hiperglisemiyi ağırlaştırır. Özetle DM, hipertansiyon,

obezite ve aterosklerotik hastalıklarda var olan adipozit disfonksiyonu ve düşük dereceli enflamasyon COVID-19 eşliğinde sitokin fırtınasına neden olur. Proenflamatuvar ve trombotik duruma eklenen kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık, sonucu daha da kötüleştirir. Öte yandan 2003 yılında SARS hastalarında yapılan çalışmalar SARS-CoV'un pankreatik adacık hücrelerinde ACE2'ye bağlanarak akut hiperglisemiye neden olduğunu ve muhtemelen bu durumun ölüm oranına katkıda bulunduğu da göstermiştir. Virüsün oluşturduğu pulmoner ve diğer sistemik organ hasarı, uygun olmayan bir immün cevap ve takibinde gelişen sitokin fırtınasının tetiklediği makrofaj aktivasyon sendromuyla açıklanmaktadır. COVID-19 prognozunda diyabet tipinin önem ve etkisi net olarak bilinmemektedir. Tip2 DM ile birlikte sık rastlanan obezite, gerek kronik hipoventilasyon gerekse kronik subklinik enflamatuvar süreci itibarıyla enfeksiyonun pulmoner enflamatuvar hasarına ayrıca zemin hazırlayabilir. Nitekim 27 Şubat-5 Nisan 2020 arasındaki Fransa pandemi deneyiminde, obezitenin COVID-19 seyrindeki yoğun bakım ihtiyacını iki kat artırdığı rapor edilmiştir.

COVID-19 seyrine DM etkisini araştıran 30 araştırmadan toplam 6452 hastanın verileriyle yapılan bir meta-analiz ilginç bir noktaya işaret etmektedir: Diyabet varlığının, enfeksiyonun prognozunu kötüleştirme gücü, yaş arttıkça ve hipertansiyon sıklığı arttıkça görece zayıflarken, tam aksine özellikle genç ve normotansif hastalarda diyabetin tek başına prognozu ağırlaştırıcı etkisi kuvvetlenmektedir.

Kardiyak Hastalıklar ve COVID-19

Özellikle hipertansif hastalarda ve koroner arter hastalığı olanlarda artmış mortalite oranları bildirilmektedir. COVID-19'un kardiyak tutulumu da son dönemlerde oldukça gündeme gelmiştir.

Bugünkü bilgilerimizi sağlayan çalışmaların neredeyse tamamı, topluma ait verileri değil; hospitalize edilen COVID-19 olgularına ait verileri yansıtmaktadır. İlave olarak, hipertansiyon (HT)'un karakteristik olarak ilerleyen yaşla prevalansı belirgin olarak artan bir sağlık sorunu olması ve aralarında aterosklerotik kalp ve damar hastalıklarının, konjestif kalp yetmezliğinin ve kronik böbrek hastalığının bulunduğu birçok diğer COVID-19 vakasının ciddiyetini ağırlaştıran komorbiditenin önemli bir risk faktörü oluşu, HT'nin tek başına COVID-19 ile ilişkili morbidite

ve mortaliteyi ne kadar etkiliyor olduğunu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Çin Sağlık Komisyonunun verilerine göre COVID-19 tanısı alan hastaların %35'inin HT ve %17'sinin koroner arter hastalığı olduğu bildirilmiştir. Sekiz çalışmanın dahil edildiği ve 46,248 hastayı içeren bir meta-analize göre, COVID-19 hastalığında en sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla %17 $\pm$ 7 ile HT, %8 $\pm$ 6 ile diyabetes mellitus (DM) ve %5 $\pm$ 4 ile kardiyovasküler hastalık (KVH) olarak tespit edilmiştir. Hastalığın ciddiyetini HT varlığı iki kat, kardiyovasküler hastalık varlığı üç kat artırmakta ve yoğun bakım ihtiyacına yol açmakta olduğu gösterilmiştir.

İlk vakalarda, kardiyak enzimlerin artışıyla seyreden miyokardiyal hasar oluşumu dikkatleri üzerine çekmiştir. Bu hastaların yoğun bakım ihtiyacı olanlarında kardiyak enzim yükselmesi, yeni elektrokardiyografik veya ekokardiyografik anormallik meydana gelmesi daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Ölümle seyreden vakaların %46'sında troponin (hs-cTnI) yükselmesi görülürken yaşayanların sadece %1'inde artış tespit edilmiştir. Ölümle seyreden hastalarda günler içinde hs-cTnI seviyesi giderek artarken yaşayanlarda enzim seviyeleri stabil seyretmiştir. hs-cTnI yükselmesi diğer enflamatuvar biyobelirteçler olan D-dimer, ferritin, interlökin-6 ve laktat dehidrogenaz yükselmesi ile paralellik seyretmiştir. hs-cTnI'deki yükselme izole miyokardiyal hasardan ziyade sitokin fırtınası yada sekonder hemofagositik lenfositosisitoseya sekonder sistemik bir durum olduğunu göstermektedir. Öte yandan izole fulminan miyokarditle seyreden, EKG'de ST yükselmesi, EKO'da global hipokinezi ve dilatasyon görülmesi, anjiyografik olarak normal koronerlerin izlendiği kardiyak troponin ve NT-proBNP yükselmesiyle seyreden vakalarda bildirilmiştir. Mevcut verilere göre COVID-19'da fulminan miyokardit ve derin kardiyojenik şok insidansı çok düşüktür.

COVID-19'da kardiyak tutulumun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte olası mekanizmalardan biri, kardiyak tutulumu ACE2'nin aracılık etmesidir. SARS-CoV-2 temel olarak alveol epitel hücrelerine saldırır ve respiratuvar semptomlara yol açar. ACE2 kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha yüksek oranda eksprese olmaktadır. Bundan dolayı semptomlar kardiyovasküler hastalığı olanlarda daha ciddi seyretmektedir. Bir diğer olası potansiyel sebep T1 ve T2 helper hücrelerinin yol açmış olduğu dengelenmemiş bir cevabın yol açtığı sitokin fırtınasıdır. Bir başka potansiyel mekanizma respiratuvar disfonksiyon ve hipokseminin yol açtığı miyokardiyal hücre hasarıdır. COVID-19 sürecinde diğer bir önemli konu, akut miyokardiyal enfarktüstür. Sistemik enfeksiyon, miyokardiyal oksijen arz talep bozulmasına yol açarak akut miyokardiyal hasara sebep olabileceği gibi, shear stresi artırarak plak rüptürüne yol açabilir. Öte yandan sistemik enfeksiyonun yol açtığı artmış protrombotik ortam miyokardiyal enfarktüse yol açabilir. Hastalığın seyri sırasında miyokardit ve perikardit oluşumu görülebilir. Yukarıda bahsedilen kardiyak göstergeleri yüksek olan hastalarda uzun dönemli kolşisin kullanımı komplikasyonları önlemesi nedeniyle son yayınlarda önerilmektedir. Kardiyak

tutulmuş ve izlem multidisipliner yaklaşım kısmında ayrıntılı olarak irdelenmiştir.

Gebelik ve COVID-19

Gebelik ve doğum genel olarak SARS-CoV-2 bulaş riskini artırmamakta, gebe olmayan benzer yaştaki kadınlara göre COVID-19 hastalığının klinik seyrini kötüleştirmemektedir. Olguların çoğunda (>%90) anneler doğum gerekmeden iyileşmektedirler. Bununla birlikte yine CDC'nin izlem raporunda gebe kadınlarda yaş, altta yatan hastalıklar ve etnik köken dikkate alındığında, yoğun bakıma yatış oranlarının daha fazla olduğu (%1,5 karşın %0,9; RR 1,5, %95 GA= 1,2-1,8) ve mekanik ventilasyon ihtiyacının daha sık olduğu (%0,5 karşın %0,3; RR 1,7, %95 GA= 1,2-2,4) ancak mortalite oranlarının değişmediği belirtilmiştir.

Bilinen veya şüpheli COVID-19 hastası gebelerin %86'sında hastalık hafif seyreder ve bu hastalarda obstetrik bir sorun yoksa evde izlem yapılabilir. Evde takip edilen hastalara yapılan öneriler gebe olmayanlarla farklı değildir.

Hastaneye yatırılan COVID-19 olgularında başlangıçta çekilen akciğer radyografisi ilk değerlendirme için yeterlidir. Tek bir akciğer radyografisinin fetal dozları çok düşüktür (0,0005-0,01 mGy). Ayrıca endikasyon halinde akciğer tomografisi de güvenle çekilebilir. Akciğer tomografisinin fetal dozları çok düşüktür ve fetal anomali ve gebelik kaybıyla ilişkisi gösterilmemiştir. Gebelikte COVID-19 hastalarının hızlı akciğer değerlendirmesi için kullanılabilecek başka bir yöntem de akciğer ultrasonografisidir.

Spontan abortus ve erken doğum riski var mıdır?

Gebelikte COVID-19 geçiren 790 olgunun incelendiği bir sistematik derlemede 37 haftadan önce doğum oranı %23 (OR: 2,28, %95 GA= 0,92-5,65) ve sezaryen oranı %72 olarak rapor edilmiştir. Birleşik Krallık'ta yapılan 427 gebe COVID-19 hastasının yer aldığı bir çalışmada da preterm doğum oranı %27, sezaryen oranı ise %59 olarak rapor edilmiştir. Bununla birlikte preterm doğumların çoğu spontan değil iyatrojenik olarak gerçekleşmiştir. İlk trimester ile ilgili veriler kısıtlı olmakla birlikte, COVID-19 hastası gebelerde spontan abortus riski artıyor gibi gözükmemektedir.

Vertikal geçiş önemli midir?

Vertikal geçişin yaygınlığı ve klinik önemi halen net değildir. Şu ana kadar yalnızca iki vakada olası vertikal geçiş raporlanmıştır. Her iki bebek de 35-36. haftada doğurtulmuş ve seyrirleri iyi olmuştur. Üçüncü trimesterdeki maternal enfeksiyonlarda olası vertikal geçiş vakaları rapor edildiğinden, nadir de olsa konjenital enfeksiyonun mümkün olabileceği düşünülmektedir (maternal enfeksiyonların <%3'ü). Bununla birlikte yenidoğan enfeksiyonlarının çoğunun, yenidoğanların annenin veya SARS-CoV-2 taşıyan diğer kişilerin damlacıklarına maruz kalmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Sistematik bir derlemede incelenen 936 COVID-19 hastası annenin, bebeklerinde doğumdan hemen sonra veya 48 saat içinde alınan nazofarin-

geal örneklerde neonatal viral RNA pozitifliği %2,9 olarak rapor edilmiştir. Nazofaringeal örneklerde SARS-CoV-2 pozitifliği olan annelerde şu ana kadar bir tanesinde vajinal, bir tanesinde de vajinal ve amniyotik sürüntülerde pozitiflik bildirilmiştir.

Gebelikte Antiviraller

1. **Remdesivir:** Yeni bir nükleotid analogu olan remdesivirin SARS-CoV-2 ve diğer ilişkili koronavirüslerde [ciddi akut solunum yetmezliği sendromu (SARS), orta doğu solunum ilişkili koronavirüs (MERS-CoV)] in vitro etkinliği gösterilmiştir. Bazı merkezlerde ciddi COVID-19 hastası olan gebelere remdesivir önerilmektedir. Ancak bu ilacın COVID-19 etkinliğiyle ilgili neredeyse tüm çalışmalarında gebeler dışlanmıştır.
2. **Hidroksiklorokin:** Randomize çalışmalarda hidroksiklorokin kullanımının faydası görülmemiştir. Ayrıca maternal aritmi gibi yan etkilerin ortaya çıkma riski mevcuttur. Özellikle QT aralığını uzatan ek ilaç kullanan hastalarda bu risk artmaktadır.
3. **Lopinavir-Ritonavir:** Koronavirüs enfeksiyonunda da etkili olabileceği gösterilmiş, gebelerde kullanıldığında da teratojenik etkisi görülmemiştir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü. COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. 20 Ekim 2020, Ankara.
2. Türk Diyabet Vakfı. COVID-19 Pandemi Diyabet İzlem ve Tedavi Kriterleri Uzlaş Raporu. 2020.
3. Uluganyan M. Koronavirüs hastalığı 2019 ve kalp. Med Res Rep 2020;3(Suppl 1):42-50.
4. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, et al. Türk Kardioloji Derneği Uzlaş Raporu: COVID-19 pandemisi ve kardiyovasküler hastalıklar konusunda bilinmesi gerekenler. Türk Kardiol Dern Ars 2020;48(Suppl 1):1-48.
5. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 Solunum sistemi hastalıklarının yaygın olduğu dönemde sağlık kuruluşlarında gebe takibi. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. 20 Ekim 2020, Ankara.
6. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:458-64. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
7. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM 2020;2(2):100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
8. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: Maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. Arch Pathol Lab Med 2020;144(7):799-805. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
9. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, et al. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: A systematic review of reported cases. Am J Obstet Gynecol 2020;223(1):36-41. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.013>
10. Juan J, Gil MM, Rong Z, et al. Effect of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol 2020;56(1):15-27. <https://doi.org/10.1002/uog.22088>

COVID-19 HASTALARIN İZLEMİ

İmmünsupresif Hastalar

İftihar Köksal

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atakent Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgını, hastalar ve stresli sağlık sistemleri için dünya çapında önemli morbidite ve mortaliteye neden oldu. COVID-19'un daha ciddi hastalık riski taşıdığı tahmin edilen ancak aynı zamanda azalmış enflamatuvar yanıtlara sahip olabilen immün sistemi baskılanmış hastalarda klinik özellikleri ve sonuçları iyi karakterize edilmemiştir. Kanserli hastalar ve solid organ nakli alıcıları, HIV tanılı hastalar ve otoimmün hastalık için immüno-modülatör tedavi alan hastalar immünsupresif hastalar olarak kabul edilir ve COVID-19'un bu hastalardaki seyir tam olarak bilinmemektedir. COVID-19'un prognozunda immün sistemi baskılayan durumlar ve tedavilerine yönelik durumu belirlemek için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Giriş

Altta yatan hastalık ve tedaviden kaynaklanan bağışıklık sistemleri bozulmuş hastalarda, solunum yolu viral enfeksiyonları, immünokompetan hastalara göre daha şiddetli seyreder. Bu hastalarda bakteriyel ve fungal süperenfeksiyon görülme oranları da artmıştır. SARS-CoV-2 ile enfekte immünsupresif hastalar için de benzer endişeler mevcuttur. Bununla birlikte, COVID-19 ile yoğun sitokin salınımı arasındaki ilişki, immünsupresyonun bu enfeksiyondaki yoğun enflamatuvar yanıtı azaltma olasılığını artırmaktadır.

COVID-19'un immün sistemi baskılanmış hastalarda nasıl seyir göstereceği tam olarak bilinmemektedir.

COVID-19 ve immünsüprese hastaları ayrı başlıklar halinde değerlendirilmelidir (1,2):

- Primer immün yetmezlik tanılı hastalar,
- Sekonder immün yetmezlik tanılı hastalar,
- Kanser veya hematolojik malignite hastaları,
- Solid organ nakli (SOT) alıcıları
- Biyolojik ajan kullanan hastalar
- HIV hastaları
- Diyabetik hastalar

Primer İmmün Yetmezlik

Konağın herhangi bir mikroorganizmaya karşı savunması, bağışıklık sisteminin tüm bileşenlerinin başarılı bir şekilde entegre edilmesine bağlıdır. Hücresel immünitesi bozulmuş hastalarda pnömosistis pnömonisi, mukokutanöz kandidiyazis, viral enfeksiyonlar ve ciddi seyirli mikobakteriyel enfeksiyonlar gelişebilir. Hümmoral immünite ve kompleman eksikliklerinde piyojenik kapsüllü bakteriyel enfeksiyonlar, fagosit defekti olan hastalarda ise deri ve retiküloendotelial sistemde bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar gelişir.

Primer immün yetmezlikli hastalarda COVID-19 daha ciddi seyir gösterebilir. Kombine immün yetmezlikli hastalarda da ciddi seyirli COVID-19 riski yüksektir. Agammaglobulinemia tanılı hastalarda B hücre yetersizliğinin bir sonucu olarak yoğun bakım yatış oranları ve mekanik ventilasyona bağlanma oranları diğer hastalara göre yüksek bulunmuştur.

Aksine antikor üretim defekti olan birçok primer immün yetmezlikli hastada COVID-19 normal kişilerden daha yüksek riske sahip değildir. Ancak bu hastalarda viral enfeksiyonlardan sonra bakteriyel komplikasyon riski yüksektir. Bu hastalar önceden immünoglobulin aldıklarında veya plazma aldıklarında COVID-19'dan korunmazlar.

İmmünoglobulin replasman tedavisi çok çeşitli enfeksiyonlara karşı koruma sağlasa da yeni koronavirüse karşı bağışıklık sağlayıp sağlamadığı henüz bilinmemektedir (3-5).

Sekonder İmmün Yetmezlik

Sekonder immün yetmezlikler, diğer hastalıklar veya durumlarla, ilaçlarla ilgili olan immün yetmezliklerdir. Genellikle yetersiz beslenme, neoplazmalar ve/veya bunların tedavisi, allograft reddinin önlenmesi ve tedavisi, romatolojik hastalıkların tedavisi, metabolik hastalıklar ve diğer bozuklukların bir sonucu olarak ortaya çıkarlar. Çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılan immünsupresif ajanlarla ilişkili immün yetmezlik derecesi, altta yatan duruma, kullanılan ilaç dozlarına ve ilaç kombinasyonlarına bağlıdır (6).

HIV Hastaları

Dünya çapında 75 milyondan fazla insan HIV ile enfekte olmuştur ve bugün HIV ile yaşayan yaklaşık 37 milyon insan vardır.

Tedavi edilemeyen HIV enfeksiyonu, CD4 (+) T hücrelerinin kaybına ve çok sayıda immün bozukluklara neden olur. Özellikle CD4 + T lenfosit sayısı 350 hücrenin altına düştüğünde, enfeksiyöz ve onkolojik komplikasyon riskinde artışa yol açar.

Çin'in Wuhan kentinden elde edilen veriler, HIV ile yaşayan insanların diğerlerinden daha kötü seyretmediğini göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü de kontrol altında olan HIV enfeksiyonlu kişilerin SARS-CoV-2 enfeksiyon riskinin diğer kişilerden daha yüksek olmadığını bildirmiştir. Ek olarak, antiretroviral tedavinin bu hasta grubunda koruyucu bir faktör olabileceği ve zayıflamış immünitenin, HIV/AIDS'li hastaların enflamatuvar değişiklikler ve klinik semptomlar göstermemesinin nedeni olabileceği öne sürülmektedir. Bu anlamda, HIV tedavisinde kullanılan lopinavir ve ritonavirin COVID-19'un önlenmesi veya tedavisinde kullanılmasının da anlamlı olabileceği belirtilmektedir (7,8).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, antienflamatuvar ve immünsupresif özelliklerinden dolayı çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılır. Doğal ve edinilmiş bağışıklık üzerinde çeşitli etkilere sahiptirler. Kortikosteroidler, enflamasyon bölgelerine giden nötrofil ve monosit trafiğini bozar, makrofajların ve nötrofillerin fagositik ve mikrobisidal fonksiyonunu inhibe eder, neredeyse tüm bilinen sitokinlerin üretimini inhibe eder, dolaşımdaki dendritik ve T hücrelerinin sayısını keskin bir şekilde azaltır ve antijen sunumunu etkiler; makrofajların ve dendritik hücrelerin efektör işlevlerini bozar. Bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri doza bağlıdır. Daha düşük dozlarda, T lenfosit sayıları hafifçe azalır (CD4 + > CD8 +) ve daha yüksek dozlarda lenfosit aktivasyonunun ve B hücreleri tarafından antikor üretiminin baskılanmasına neden olurlar. Kortikosteroidler, bu nedenle doza bağlı olarak enfeksiyona yakınlık yaratırlar. Enfeksiyon riski, altta yatan hastalıklar ve diğer immünsupresif ajanlarla birlikte uygulanan tedavilere bağlıdır (9,10).

Süper fizyolojik glukokortikoid dozları alan hastalar, steroidlerin immünsupresif etkileri nedeniyle COVID-19'a yakınlığı artırabilirler. Akut respiratuar distres sendromlu hastalarda yapılan önceki çalışmalar, glukokortikoid tedavisinin ventilasyon ve mortalite oranları üzerinde doğrulanmış bir yararı olmadığını göstermiştir. Ancak COVID-19 hastalarında yapılan son çalışmalar, deksametazonun erken uygulanmasının mekanik ventilasyon süresini ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü'nün kılavuzları hala glukokortikoidlerin kesin bir endikasyon olmadan reçete edilmesi gerektiğidir (11,12).

Maligniteler ve Kemoterapi

Çin'de yapılan çalışmalarda, COVID-19'u olan kanser olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, kanserli hastalarda diğer COVID-19 risk faktörlerine göre entübasyon ve ölüm dahil olmak üzere ciddi sonuç riski daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, bugüne kadarki en büyük çalışma olan, COVID-19 ve Kanser Konsorsiyumu veri tabanına girilen ABD, Kanada ve

İspanya'dan kanserli 928 hastayı içeren retrospektif bir kohort çalışmasında da kanser hastalarında COVID-19'un daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %40'ı hastaneye yatırılarak izlenirken %13'ü entübe edilerek takip edilmiştir. Vaka ölüm oranı %13 olarak bulunmuştur.

Hematolojik malignite ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) hastalarında nötropeni, genellikle malignite tedavisinin kaçınılmaz bir sonucudur ve hastanın enfeksiyon riskini önemli ölçüde artırır. Bu risk, nötropeninin ciddiyetiyle artar ve en yüksek enfeksiyon riski, <100 hücre/mm³lük mutlak nötrofil sayısı ile ilişkilidir. Ek olarak kemoterapi, nötrofillerde kemotaktik ve fagosit bozukluklarına yol açarak ciddi enfeksiyon riskini daha da artırır. Çoğu hastada enfeksiyon kaynağı, ağız boşluğu ve bağırsak epitelinin kemoterapiye bağlı mukozal lezyonlarına ikincil olarak, mukokutanöz bariyerler yoluyla yer değiştirebilen hastanın endojen mikrobiyotasıdır.

Kemoterapiye başlamadan önce, COVID-19 riski doğru değerlendirilmelidir. Hastalığın ciddiyeti, tedavinin potansiyel yararı, ilaç rejiminin immünsupresyon potansiyeli, hasta yaşı ve komorbid durumlar gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Adjuvan veya neoadjuvan senaryolarda, doktorlar mevcut tüm tedavi seçeneklerinin artılarını ve eksilerini göz önünde bulundurmalıdır. Bununla birlikte, kanser tedavisinin ertelenmesine ilişkin yaklaşımlar tartışmalıdır çünkü ciddiyet tanımı, kanser türüne göre değişebilir. Brezilya'da, Patoloji raporunun imzalanmasından itibaren 60 gün içinde Halk Sağlığı Sistemi'nde kansere karşı ilk tedaviye başlanmazsa, kasten görevi ihmal etme suçlanma riskiyle ilgili yasal çıkarımlar da vardır (13-15).

Özetle, malignitesi olan hastalar ve özellikle akciğer kanseri ve hematolojik malignite hastaları, şiddetli COVID-19 hastalığı ve ölüm oranı açısından daha yüksek risk altında görünmektedir. Bu hastalarda COVID-19'la birlikte nozokomiyal enfeksiyonlar hayatta kalma açısından önemli olup enfeksiyon kontrol önlemleri dikkatle uygulanmalı ve hastaların tedavi yönetimi doğru yapılmalıdır.

Hematolojik malignite hastalarında kemoterapinin kesilmesi, kortikosteroidler ve bu hastalarda trombozis riski nedeniyle antikoagülan tedavinin düşünülmesi ve hastalık ve hasta bazlı tanımlanması önemlidir.

Biyolojik Ajanlar ve Antilenfosit Antikor Tedavileri

Moleküler immünoloji alanındaki gelişmelerle otoimmün hastalıkların, lenfematolojik neoplazmaların ve diğer durumların tedavisi için spesifik immün hücrelere veya mediyatörlere yönelik yeni tedaviler geliştirilmektedir. Monoklonal antilenfosit antikorları veya sitokinler gibi diğer immünolojik mediyatörlerle yapılan tedaviler, biyolojik immün yanıt modülatörleri olarak bilinen terapiler grubuna aittir.

Bu biyolojik immün yanıt modülatörleri, romatolojik hastalıklar gibi bu tür otoimmün hastalıklarda proenflamatuvar yanıtları düzenlemek için sitokin fonksiyonuna müdahale etmek, T-lenfosit aktivasyonunu ve B-lenfosit proliferasyonunu inhibe etmek üzere tasarlanmıştır. Immünsupresyonun derecesi, ge-

leneksel immünsupresif ilaçların neden olduğu kadar kapsamlı olmasa da diğer immünsupresif ilaçlarla birlikte uygulandığında, konağın savunmasını baskılayarak ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Randomize çalışmalar, metotreksat gibi hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlarla kombine edilmiş standart biyolojik ilaçların, geleneksel hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlardan daha ciddi enfeksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (16).

Sistemik romatizmal hastalığı olanlarda hidroklorokin, klorokin, sülfasalazin ve steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlara (NSAID'ler) devam edilebilir. Metotreksat (MTX) ya da leflunomid (LEF) gibi ilaçlar durdurulmalıdır. Romatizmal hastalığın alevlenme riski olduğunda bireysel değerlendirme yapılmalı ve eğer mümkünse COVID-19 için negatif bir test sonucu veya iki hafta semptomsuz gözlemden sonra devam edilmelidir (17).

Çeşitli romatolojik, dermatolojik, nörolojik ve gastrointestinal hastalıkları olan hastalar, immünsupresyon için biyolojik ajanlar veya hedefe yönelik antiromatizmal ilaçlar [örneğin; Janus kinaz (JAK) inhibitörleri] alırlar. Bu ilaçları (esas olarak biyolojik) immünsupresyon için alan hastalarda COVID-19'un birçok vaka raporu ve vaka serisi oluşmuştur.

Bu grup ilaçları kullanan hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda, İtalya'da biyolojik ajanlarla tedavi edildiği görülürken COVID-19 geçiren hastalardan bir kısmının hafif semptomlarla hastalığı geçirdiği, bir kısmının asemptomatik kaldığı görüldü. Doğrulanmış COVID-19 teşhisi olan veya kuvvetli şüphesi olan hastaların hiçbir ciddi solunum komplikasyonları geliştirmedi ve ölmedi. SARS-CoV-2'nin neden olduğu ciddi solunum komplikasyonları yoğun bir enflamatuvar yanıt ve sitokin fırtınasından kaynaklandığından, bu sonuçlar şaşırtıcı bulunmamıştır. Bu nedenle proenflamatuvar interlökin antagonistleri koruyucu bir yaklaşım olabilir.

İtalya'dan yapılan çalışmalarda enflamatuvar bağırırsak hastalığı tedavisi alan [anti-tümör nekroz faktörü (-TNF) inhibitörleri, vedolizumab veya ustekinumab] hastalarda klinik seyir diğer hastalardan farklı bulunmamıştır (18).

İtalya ve İspanya'da romatolojik hastalara ilişkin yaklaşık 3000 hastanın yer aldığı altı büyük kesitsel anket çalışmasında COVID-19 geçiren hastaların hiçbirinde ölüm olmadığı belirlendi. Bu hastaların bir kısmı JAK inhibitörü almaktaydı. Bir çok çalışma anti-TNF, JAK inhibitörü veya diğer biyolojik ajanları kullanan romatizma hastalarında hastaneye yatış oranlarının daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (5).

Benzer durum atopik dermatit, psoriasis ve diğer dermatolojik hastalıklarda da görülmüş olup, anti-TNF ve IL inhibitörü alan hastalarda COVID-19 kliniği daha iyi seyretmiş ve hastaneye yatış oranları düşük bulunmuştur. Oklerizumab alan MS hastalarında da klinik seyrinde farklılıklar olsa da ölüm bildirilmemiştir.

İmmünsupresif ilaç alan hastaların sürekli takip edilmesi önemlidir. Ek olarak, bu veriler hastaların tedavi kararını etki-

leyebilecek ve immünsüpresanların kesilmesinden kaçınma ve COVID-19 tedavisi için immünomodülatör stratejilerin belirlenmesinde önemli olabilir (19).

Özetle, mevcut veriler, biyolojik tedaviler veya hedeflenen hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar alan hastalarda ciddi COVID-19 riskinin arttığını göstermemektedir. Bu ilaçların COVID-19'a yanıtı değiştirmedeki etkisi ve gerçekten ciddi hastalık için koruyucu olup olmadıklarını öğrenmek için ek ve daha kapsamlı çalışmalar gerektirecektir.

Diyabet

Diyabet ve enfeksiyon arasındaki ilişki klinik olarak kabul edilmiştir. Enfeksiyonlar, özellikle influenza ve pnömoni, tip 2 diyabetes mellitus (DM2) olan yaşlı kişilerde yaygındır ve daha şiddetlidir. Bununla birlikte, diyabetin kendisinin duyarlılığı gerçekten artırıp artırmadığı ve enfeksiyonların sonucunu etkileyip etkilemediği ya da sıklıkla diyabetle ilişkili kardiyovasküler ve renal komorbiditelerin ilgili ana faktörler olup olmadığı konusundaki kanıtlar tartışmalı olmaya devam etmektedir (20).

Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetes mellitus, kan akımının azalması ve periferik dokuların denervasyonu nedeniyle bireyin enfeksiyon riskini artırabilir. Kontrolsüz diyabet, lenfositlerin farklı tipteki uyarıcılara proliferatif yanıtının inhibisyonu ve ayrıca bozulmuş monosit/makrofaj ve nötrofil fonksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Şeker hastalarının nötrofilleri, adezyon moleküllerinin azalmış ekspresyonuna sahiptir; bu da adezyon ve kemotaksiste hasara neden olur. Fagositoz, normal görünmekle birlikte bakterisidal fonksiyon bozulmuştur. Anormal geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu ve kompleman aktivasyon disfonksiyonu da tanımlanmıştır. Bu defektler, alt solunum yolu, idrar yolu, deri ve mukozal enfeksiyon riskini ve nöks enfeksiyon riskini artırır (21).

Mevcut SARS-CoV-2 pandemisinde çoğu çalışma, diyabet dahil olmak üzere kronik hastalıkları olan yaşlı hastaların şiddetli COVID-19 ve mortalite açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (73,74). Bu hastalarda enflamatuvar ve immün yanıtın tam olarak nasıl oluştuğu ve hiper veya hipogliseminin SARS-CoV-2'nin virölansını değiştirip değiştiremeyeceği veya virüsün kendisinin insülin salgılanmasına veya glisemik kontrole müdahale edip etmediği tam olarak bilinmemektedir. Ek olarak, diyabet için olağan ilaç tedavisinin hem COVID-19'un sonuçları hem de COVID-19'un glukozun düzenlenmesindeki terapötik yaklaşımları üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir. Şu anda, tip 1 ve tip 2 diyabetliler arasında hiçbir fark yoktur ancak tip 2 diyabetli kişiler genellikle daha yaşlıdır ve yüksek tansiyon gibi diğer risk durumlarına sahiptir. Diyabetik hastalarda COVID-19 oldukça ağır seyretmektedir (22).

Solid Organ Nakli

T hücreli bağışıklık fonksiyonunu baskılayan immünsupresif rejimler, organ rejeksiyonunu önlemek ve uzun vadede allograft fonksiyonunu sürdürmek için kullanılır. Çeşitli organ transplantasyonlarında kullanılan immünsupresif rejimler bir-

birinden çok farklı değildir; siklosporin veya takrolimus antirejeksiyon tedavisinin temel taşı oluştururken antimetabolit, mikofenolat mofetil, muhtemelen düşük doz kortikosteroid, azatioprin, B lenfositlerine karşı monoklonal antikolar, birlikte kullanılan diğer ilaçları oluştururlar.

Transplant alıcılarında COVID-19'la ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte YBÜ ihtiyacı olanlarda ve ölen hastalarda lenfosit sayısının daha düşük olduğu görülmüştür. Lenfopeninin hastalığın daha ciddi seyrinin belirtisi olup olmadığını söylemek mümkün değildir; birçok nakil hastasında ilaca bağlı lenfopeni vardır. Bu nedenle şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların, özellikle lenfopenik hastaların nakline özel dikkat gösterilmelidir (23,24). Genel olarak SOT hastalarında COVID-19 yaklaşımı normal popülasyondan farklı değildir (5).

Sonuç olarak;

- İmmünsupresif hasta popülasyonlarında COVID-19'un tipik klinik belirtileri diğer hastalardan farklı değildir.
- Kanser hastalarında ve SOT alıcılarında COVID-19 hastalığı daha ciddi seyredebilir.
- Biyolojik ilaç alan hastalarda mevcut veriler COVID-19'un şiddetli seyretmediğini desteklemekle birlikte ek çalışmalara ihtiyaç vardır.
- COVID-19'un HIV hastalarında daha şiddetli hastalık riski oluşturup oluşturmadığı tam olarak bilinmemektedir.
- Mevcut bilgiler, vaka raporları, vaka serileri ve kohort çalışmalarından oluşmaktadır. COVID-19 hastalığının modülasyonunda farklı immün yetmezlik türlerinin oynayabileceği rolü belirlemek için popülasyon düzeyinde kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Fabrício TM. Immunosuppressed patients and the risk of COVID-19: A narrative review. *Clinical Oncology & Research*
3. Kamal H, Hanafi N. Importance of immunoglobulin therapy for COVID-19 patients with lymphocytopenia. *Bull Natl Res Cent* (2021)45:46. <https://doi.org/10.1186/s42269-021-00502-4>
4. Xie Y, Cao S, Dong H, et al. (2020) Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect* 81:318-56. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.044>
5. Fung M, Babik JM. COVID-19 in immunocompromised hosts: What we know so far COVID-19 in immunocompromised hosts *CID* 2020:XX (XX XXXX). <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa863>
6. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 2014;346(6205):56-61. <https://doi.org/10.1126/science.1256739>
7. Zhu F, Yang Cao Y, Xu S, et al. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol* 92:529-30. <https://doi.org/10.1002/jmv.25732>
8. Guo W, Ming F, Dong Y, et al. A survey for COVID-19 among HIV/AIDS patients in two districts of Wuhan, China. Rochester, NY: Social Science Research Network. Rapport no ID 3550029.
9. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: Basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119(12):1198-208. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007>
10. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 353:1711-23 <https://doi.org/10.1056/NEJMra050541>
11. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(6):757-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>
12. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8(3):267-76. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)
13. Chen C, Motta C, Moniz V, et al. How should health systems prepare for the evolving COVID-19 pandemic? Reflections from the perspective of a Tertiary Cancer Center. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e1864. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1864>
14. Pinheiro RN, Oliveira AF, Ribeiro HS de C, et al. (2020) COVID-19 and surgical cancer care in Brazil. *Braz J Oncol* 16:1-3.
15. Simano F, Baudouin A. Cancer, immune suppression and Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Need to manage drug safety. *Cancer Treat Rev* 2020;88:102063. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102063>
16. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48(7):1307-12. <https://doi.org/10.1080/10428190701411441>
17. William E, Goldenberg L. MD Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Care of adult patients with systemic rheumatic disease. Up to Date (Access date: 28.01.2021).
18. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, et al. (2020) Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis* 79:667-8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217424>
19. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 2020;395(10234):1407-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30858-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8)
20. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
21. Knapp S. Diabetes and infection: Is there a link? A minireview. *Gerontology* 2013;59(2):99-104. <https://doi.org/10.1159/000345107>
22. Bloomgarden ZT. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes* 2020;12(4):347-8. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13027>
23. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, et al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: Preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(6):532-3. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30116-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30116-3)
24. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: Little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(6):529-30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30084-4)

COVID-19 HASTALARIN İZLEMİ

Yoğun Bakım Ünitesinde COVID-19 Hasta İzlemi

İlhami Çelik

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Kritik Hastaların Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri

COVID-19'a bağlı kritik hastalar, sıklıkla daha ileri yaştaki ya da diyabet, hipertansiyon, otoimmünite gibi komorbiditeye sahip hastalardır. En yaygın semptomlar: ateş, öksürük, yorgunluk ve dispne olup spesifik değildir (1). Semptom başlangıcından pnömoni gelişimine kadar geçen ortalama süre yaklaşık beş gün, semptom başlangıcından şiddetli hipoksemi ortaya çıkması ve yoğun bakım ünitesi'ne (YBÜ) yatışa kadar geçen ortalama süre yaklaşık 7-12 gündür (2). Hastaların çoğunun akciğer grafisi ve tomografisinde bilateral opasiteler mevcuttur. Tomografide en sık rastlanan bulgular buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonudur. YBÜ'ye kabul edilen hastalarda akut hipoksemik solunum yetmezliği -bazen şiddetli hiperkapni ile birlikte- tablosu ile birlikte akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) en sık görülen komplikasyondur (%60-70inde); bunu şok (%30), miyokard disfonksiyonu (%20-30) ve akut böbrek hasarı (%10-30) takip eder. Yaşlı hastalarda solunum sıkıntısı gözlenmeden hipoksemi gelişebilir. Hastaların yarıya yakın bir kısmında aritmi gözlenir (1).

Çin'den yapılan bir çalışmada 2087 COVID-19 YBÜ hastasının %49'unun, Wuhan'da yapılan az sayıda vaka içeren bir YBÜ çalışmasında hastaların %62'sinin ve Washington'da takip edilen hastaları içeren bir çalışmada YBÜ hastalarının %67'sinin öldüğü bildirilmiştir. Wuhan salgınının erken dönemlerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada invaziv mekanik ventilasyondaki hastaların %97'sinin öldüğü bildirilmesine rağmen, mortalite lokal uygulamalardan etkilenmektedir. Wuhan'da yapılan çalışmada, ölümlerin %53'ünün solunum yetmezliğine, %7'sinin şoka (muhtemelen fulminan miyokarditten), %33'ünün her ikisine ve %7'sinin bilinmeyen mekanizmalara bağlı olduğu bildirilmiştir. Mortalite, yaşla direkt ilişkilidir. İleri yaş, komorbiditeler (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları ve kanser dahil), yüksek hastalık şiddeti skorları, solunum yetmezliğinin derecesi, yüksek D-dimer ve C-reaktif protein düzeyleri, düşük lenfosit sayıları ve sekonder enfeksiyonlar mortalite ile yakından ilişkili faktörlerdir. Ölümle rin %80'inden fazlasını 60 yaş üzerindeki hastalar oluştursa da, daha genç hastalarda da görülmektedir. Semptom başlangıcından ölüme kadar geçen süre ortalama 2-8 haftadır. Semptom başlangıcından klinik iyileşmeye kadar geçen süre ise ortalama 6-8 haftadır (4-7).

Ağır hastalık gelişen olgularda erkek hakimiyeti (erkek/kadın: 2:1) mevcuttur. İleri yaş ve komorbid hastalıklar kritik hastalık gelişimi için bir risk faktörüdür ki en riskli komorbiditeler hipertansiyon ve diyabettir (8-10).

Viral faktörler- Şiddetli hastalığı olanların solunum örneklerinde, daha hafif hastalığı olanlara göre daha yüksek viral RNA düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir, ancak bazı çalışmalar

Tablo 1. Yüksek riskli hasta grupları (8)

Kanıtlanmış risk faktörleri

Kanser
Kronik böbrek yetmezliği
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Down sendromu
Solid organ nakli yapılmış immünsupresif durumda bulunan hasta
Obezite (vücut kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
Gebelik
Ağır kardiyovasküler hastalık
Kalp yetmezliği
Koroner arter hastalığı
Kardiyomiyopatiler
Orak hücreli anemi
Tip 2 DM

Olası risk faktörleri

Astım (orta-ağır)
Serebrovasküler hastalık
Kistik fibrozis
Hipertansiyon
KIT alıcısı hastada immünsupresyon, HIV, steroid ya da immünsupresif ilaç kullanımı, diğer immünsupresyonlar
Karaciğer hastalıkları
Demans gibi nörolojik hastalıklar
Aşırı kilo (vücut kitle indeksi ≥ 25 fakat $<30 \text{ kg/m}^2$)
Pulmoner fibrozis (hasarlı ya da skar gelişmiş akciğer dokusu)
Talasemi
Tip 1 DM

DM: Diyabetes mellitus.

Tablo 2. Ağır COVID-19 tablosunda laboratuvar değerleri (8)

Parametre	Olası eşik değer
Artış	
D-dimer	>1000 ng/mL (normal aralık: <500 ng/ml)
CRP	>100 mg/L (normal aralık: <8,0 mg/L)
LDH	>245 ünite/L (normal aralık: 110-210 ünite/L)
Troponin	>2 x normalin üst sınırı (hs troponin T için normal aralık: kadınlarda 0-9 ng/L; erkeklerde 0-14 ng/L)
Ferritin	>500 mcg/L (normal aralık: kadınlarda 10-200 mcg/L; erkeklerde 30-300 mcg/L)
CPK	>2 x normalin üst sınırı (normal aralık: 40-150 unite/L)
Azalış	
Mutlak lenfosit sayısı	<800/ μ L (21 yaş üzeri normal aralık: 1800-7700/ μ L)

solunum yolu viral RNA düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki bulamamıştır. Kanda viral RNA tespiti, organ hasarı (örneğin; akciğer, kalp, böbrek), koagülopati ve ölüm dahil olmak üzere ciddi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (9,10).

Ağır Pnömoni (8-10): Klinik pnömoni belirtilerine (ateş, öksürük, dispne, hızlı nefes alma) ilaveten şunlardan biri varsa: solunum sayısı >30 nefes/dakika; şiddetli solunum sıkıntısı; veya oda havasında $SpO_2 < \%90$.

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) (9,10): Bilinen bir klinik duruma (örneğin; pnömoni) bir hafta içerisinde yeni bir semptomun eklenmesi ya da solunum sistemi semptomlarının kötüleşmesi.

Akciğer görüntülemesi (Radyografi, BT taraması veya akciğer ultrasonu): İki taraflı opasiteler, açıklanamayan aşırı volüm yüklenmesi, lobar veya akciğer kollapsı veya nodüller

Pulmoner infiltratların kaynağı: Kalp yetmezliği veya aşırı sıvı yüklenmesiyle açıklanamayan solunum yetmezliği. Herhangi bir risk faktörü yoksa infiltrasyon ya da ödemin hidrostatik nedenini dışlamak için objektif değerlendirmeler (örneğin; ekokardiyografi) gereklidir (9,10).

Yetişkinlerde oksijenizasyon bozukluğu:

- Hafif ARDS: $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (PEEP veya CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
- Orta ARDS: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (PEEP ile $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
- Şiddetli ARDS: $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ile).

Kritik Hastaların Klinik Özellikleri

Kritik hastalık ve ARDS gelişen hastalarda genel olarak solunum sıkıntısının ortaya çıkışı geç dönemde olup semptomların başlamasından yaklaşık 6,5 gün kadar sonradır. Dispne ortaya çıkışından yaklaşık 2,5 gün kadar sonra da ARDS gelişir. En belirgin bulgu, akut hipoksemik solunum yetmezliğidir; hiperkapni nadir olup mekanik ventilasyon gereksimini %30-100 civarındadır. Bu hastalarda akut böbrek yetmezliği, karaciğer enzimlerinde yükselme, kardiyomiyopati, perikardit, perikardiyal efüzyon, aritmi ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyak komp-

likasyonlar gözlenebilir. Kardiyak bulgular sıklıkla solunum sistemi bulguları düzeldikten sonra ortaya çıkar. COVID-19'a bağlı ARDS'de sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği COVID-dışı ARDS'ye oranla daha az gözlenir. Sekonder enfeksiyonlar da görece olarak daha azdır. Diğer nedenlere bağlı ARDS ile kıyaslandığında akciğerin kompliyansı göreceli olarak daha iyidir. Literatürde daha az barotravma ve pnömotoraks bildirilmektedir.

Nörolojik komplikasyonlar kritik hastalarda oldukça sık görülür, kortikospinal traktusun etkilenmesine bağlı hiperrefleksi, belirgin ajitasyon ve konfüzyon şeklinde ortaya çıkan ensefalopati ve deliryum sık görülen nörolojik komplikasyonlardır. Özellikle hemen entübasyon sonrası ortaya çıkan sedasyon gereksinimi siktir.

COVID-19'a bağlı koagülopati siktir, anormal koagülasyon profili ve tromboz ortaya çıkabilir.

Laboratuvar:

Kritik hastalarda (örneğin; lökopeni, lenfopeni, lökositoz, D-dimer, laktat dehidrojenaz ve ferritin yüksekliği, normal veya düşük prokalsitonin gibi) laboratuvar bulguları başlangıçta orta düzeyde bozuktur ve daha yoğun bakım dışında izlenen hastalara benzer düzeylerde (10). Klinik gözlemlerimize göre; klinik kötüleşme, aşırı CRP yüksekliği ve aşırı lenfosit düşüklüğü karakterize olup bakteriyel ya da fungal enfeksiyon varlığında da sıklıkla prokalsitonin düzeyi yükselir.

Ağır COVID-19 hastalarında, sitokin salınım sendromu (CRS) gözlenir. Bu hastalarda yüksek enflamatuvar belirteçlerde aşırı artış (CRP, D-dimer, ferritin, interlökin-6), bunların laboratuvar sonuçlarında saptanır; bu laboratuvar anormallikleri kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu parametreler septik şoklu hastalara oranla daha düşüktür. Nadir hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) vakaları da tanımlanmıştır (11).

Görüntüleme:

Olguların büyük çoğunluğunda (%98) bilateral tutulum vardır. Tipik tomografi bulguları yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda buzlu cam opasiteleri ve subsegmental konsolidasyonken, yoğun bakım hastalarında multilobar ve subsegmental konsolidasyon tipik bulguları şeklinde gözlenir. Lezyonlar ağırlıklı olarak periferik yerleşimlidir. Diğer BT bulguları arasında

Tablo 3. Modifiye erken uyarı skoru kullanarak hasta triyajı (14)

Parametre	3	2	1	0	1	2	3
Yaş				<65			>65
Solunum sayısı (/dak)	<9		9-11	12-20		21-24	>25
Oda havasında oksijen saturasyonu (%)	<92	92-93	94-95	>95			
Oksijen desteği ihtiyacı		Evet		Hayır			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	<91	91-100	101-110	111-219			>219
Kalp atım hızı (/dak)	<41		41-50	51-90	91-110	111-130	>132
Bilinç düzeyi				Normal			Konfü, letarjik, koma
Vücut sıcaklığı (°C)	<35,1		35,1-36,0	36,1-38,0	38,1-39,0	>39,0	

lineer opasiteler, “kaldırım taşı” görünümü, “ters halo işareti” sayılabilir (11).

Yoğun Bakım Ünitesine Transfer Kriterleri:

Yoğun bakım ihtiyacı, talep ve arza göre hastaneden hastaneye %5-32 arasında değişmektedir. Bu durum klinikte takip eden hekime, yoğun bakım ünitesi yatak durumuna ve yoğun bakım uzmanına bağlı olarak geniş bir aralıkta seyretilmektedir. Özellikle akut solunum yetmezliği, hemodinamik instabilite ve çoklu organ yetmezliği durumlarında yoğun bakım ünitesine yatış düşünülmelidir. Mekanik ventilasyon gibi spesifik YBÜ müdahalelerine ihtiyaç duyan hastalara yoğun bakım yatışında öncelik verilmelidir. COVID-19 hastalarının YBÜ’ye zamanında alınması, morbidite ve mortaliteyi azalmasını sağlayacaktır. COVID-19’lu hastalar, YBÜ’lerinde aynen çoklu organ yetmezliği, sepsis ve ARDS’li hastalar gibi YBÜ protokolleri ile takip ve tedavi edilmelidir (12).

COVID-19 enfeksiyonu bulguları hafif, orta ve ağır şiddette olabilmektedir. Ağır hastalık karşımıza ağır solunum yolu enfeksiyonu (ağır pnömoni), akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok, metabolik asidoz ve koagülasyon disfonksiyonu ile çoklu organ yetmezliği tabloları ile çıkabilir. Solunum yetmezliği sıklıkla hipoksemik solunum yetmezliği olmakla birlikte, daha az sıklıkla hiperkapnik solunum yetmezliği şeklindedir. Ayrıca bu hastalarda dekompanse kalp yetmezliği, miyokardit, aritmi, akut böbrek hasarı, kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri tabloları eşlik edebilir. Bu hastaların yoğun bakımda takibi gerekmektedir (13).

Yoğun Bakıma Transfer Kriterleri (14)

- Nefes darlığı ve solunum sıkıntısı oluşması
- Solunum sayısı ≥ 30 /dakika,
- 5 litre/dakika ve üzeri nazal oksijen desteğine rağmen oksijen saturasyonu < 93
- 5 litre/dakika ve üzeri nazal oksijen desteğine rağmen parsiyel oksijen basıncı < 60 mmHg
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$

- Akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografide bilateral veya multilober infiltrasyonlar, önceki tomografiye kıyasla infiltrasyonlarda artış veya klinik kötüleşme
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg, normal sistolik kan basıncında > 40 mmHg düşme, ortalama arter basıncı < 65 mmHg) veya vazopresör gereksinimi
- Cillte hipoperfüzyon belirtileri, laktat > 2 mmol/L, SOFA skorunda artış (> 2)
- Kardiyak enzimlerde (troponin) artış veya aritmi gelişimi
- Böbrek ve karaciğer testlerinde anormallikler, trombotik, Makrofaj aktivasyon sendromu gelişimi

Makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) veya diğer genel adıyla hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH), immün sistemin aşırı şekilde aktivasyonuna sekonder organ ve dokularda oluşan yıkım nedeniyle hayatı tehdit eden bir durumdur. HLH hastalarının çoğunda, makrofajların aşırı aktivasyonu ile birlikte naturel killer (NK) hücrelerinin ve sitotoksik T-lenfositlerin (STL) fonksiyonları bozulmuştur. HLH hastalarında makrofajların, NK hücrelerinin ve STL’lerin sürekli aktivasyonu, aşırı sitokin üretimine yol açarak multiorgan yetmezliğine ve mortalitede artışa neden olur.

Erken uyarı skoruna (early warning score) göre yatan hasta yönetimi:

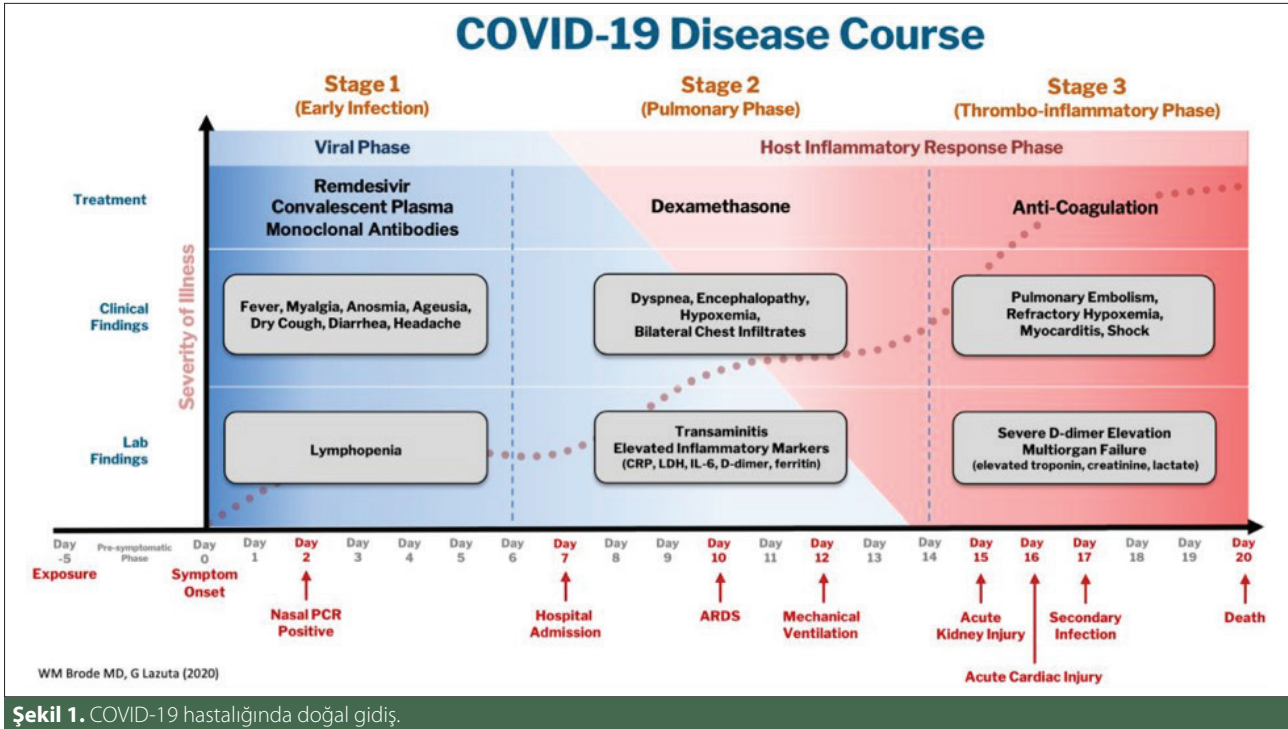
Erken uyarı skoru:

0-4 puan: Özel ek gözetim olmadan hastaneye yatış

- 5-6 puan (veya bir parametrede ≥ 3 puan): Ara bakım ünitesi (IMCU) veya izleme ünitesi/odası
- 6 puan: Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)

Tedavi için İpuçları

COVID-19’da temel tedavi, destek tedavisidir. Tedavi için hastalığın klinik gidişindeki bifazik seyrin dikkate alınması gerekmektedir. Örneğin yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyondaki hastaya konvalesan plazma tedavisi önerilmemeli ya da viral fazdayken steroid ya da antitoksin tedaviler uygulanmamalıdır (Şekil 1).



Şekil 1. COVID-19 hastalığında doğal gidiş.

- Hastalığın başlangıcından nefes darlığı ortaya kadar geçen süre ortalama: 5-8 gün
- Hastalığın başlangıcından akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ortaya çıkana dek geçen süre ortalama: 8-12 gün
- Hastalığın başlangıcından yoğun bakım ünitesine kabul edilmesine kadar geçen süre ortalama: 9,5-12 gün

Bazı hastalar hastalık başladıktan bir hafta sonra hızla kötüleşebilir. Hastanede yatan tüm hastalar arasında hastaların %26 ila %32'si yoğun bakım ünitesine takip edilmektedir. Ayrıca, tüm hastaların %3 ila %1'inde, hastanede yatanların için %20 ila %42'sinde, YBÜ'ye kabul edilenlerin %67 ila % 85'inde ARDS gelişmektedir. YBÜ'de takip edilen COVID-19 hastaları arasında ölüm oranı %39 ile %72 arasında değişmektedir.

Ağır veya Kritik Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisi

Yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19'lu hastalarda; gelişen solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine yönelik gelişmiş organ desteği dahil olmak üzere, komplikasyonların yönetimi ön planda olmalıdır. Diğer viral veya bakteriyel etiyolojiler için ampirik testler ve tedaviler göz ardı edilmemelidir (16). Ancak klinik gözlemlerimiz bu hastalarda eşlik eden viral ve bakteriyel enfeksiyonların diğer nedenlere bağlı ARDS gelişen hastalardan daha az olduğunu göstermektedir.

Ağır ve kritik COVID-19 hastalarına, genellikle aerosol üreten prosedürler uygulanmaktadır (aspirasyon, NIMV, HFO, MV gibi). Bu hastalar, eğer varsa, hava kaynaklı enfeksiyon için inşa edilmiş izolasyon odasına (AIIR; "airborne infection isolation room") yerleştirilmelidir.

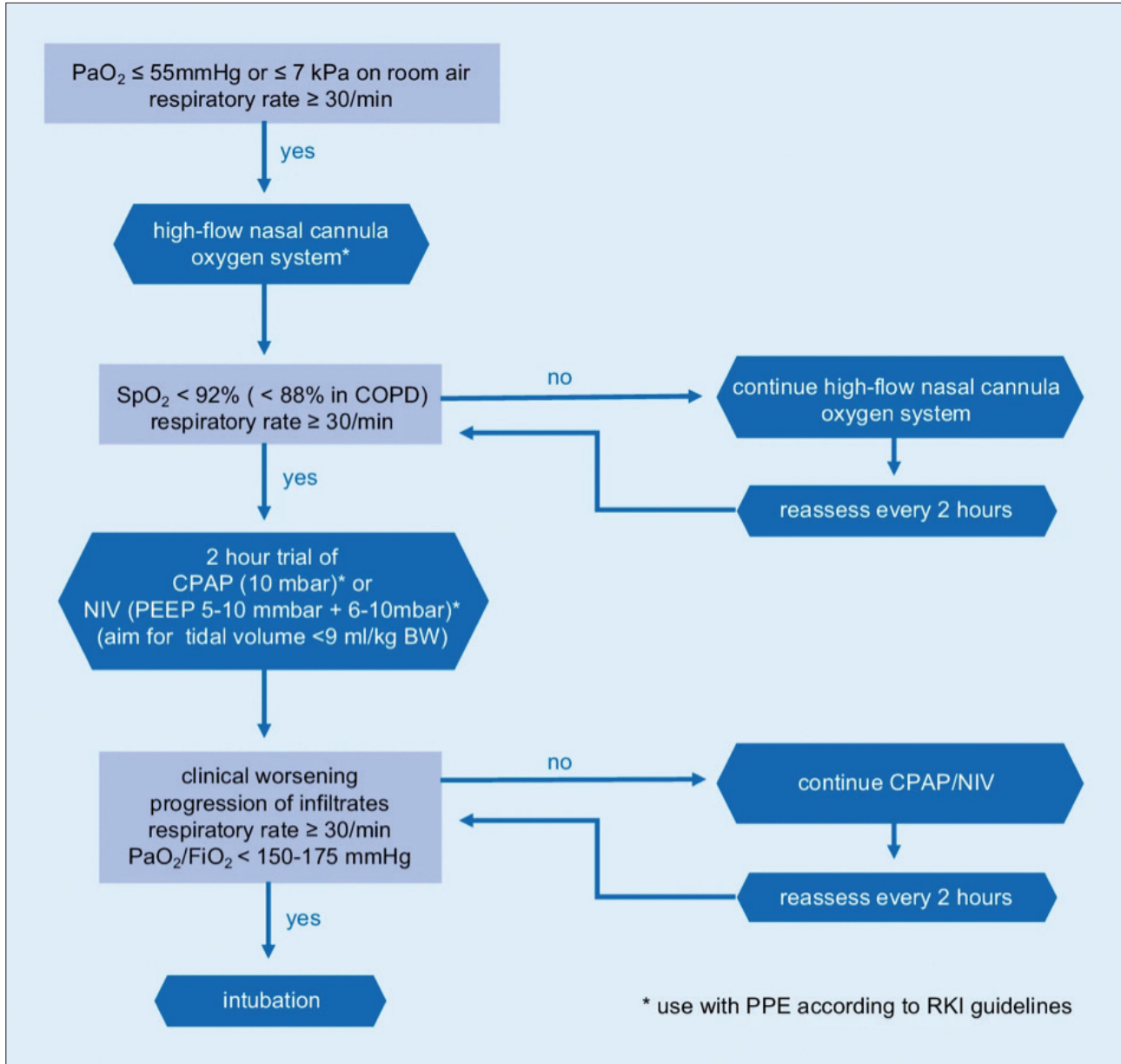
Ağır akut solunum yolu enfeksiyonu (SARI), solunum sıkıntısı, hipoksemi veya şoku olan şiddetli COVID-19 hastalarına, periferik oksijen satürasyon hedefi %94'ün üzerinde olacak şekilde derhal destekleyici oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Klinik bozulma belirtilerinin yakın takibi (örneğin; hızla ilerleyen solunum yetmezliği ve sepsis) ve destekleyici bakım müdahalelerinin anında yapılabilmesi için hasta yakından takip edilmeli ve monitörize edilmelidir.

Sıvı yönetimi: Şok belirgin değilse SARI hastalarında konservatif sıvı tedavisi yeterlidir.

Solunum sıkıntısı olan bir hastada standart oksijen tedavisi yeterli olmazsa şiddetli hipoksemik solunum yetmezliği var demektir; hastaya non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV); yüksek akışlı oksijen gerekirse mekanik ventilasyon uygulanmalıdır (8).

Kortikosteroidler viral pnömoni veya akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) için rutin olarak önerilmemektedir ve başka bir neden bulunmadıkça (örneğin; KOAH alevlenmesi, refrakter septik şok) kullanımından kaçınılmalıdır.

Bununla birlikte, İngiltere'de yapılan RECOVERY çalışması, 2104 hastaya verilen düşük doz deksametazonun (10 gün boyunca günde 6 mg PO veya IV), standart tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında (n= 4321), ventile edilen hastalarda ölümleri %35 (p= 0,0003), oksijen gereksinimini %20 azalttığını göstermiştir (p= 0,0021). Oksijen desteği gerekmeyen hastalarda yararı saptanmamıştır (p= 0,14). Oksijen desteği gerektiren veya invaziv mekanik ventilasyondaki hastalarda 10 gün veya taburcu olana kadar günde 6 mg deksametazon, mortaliteyi azaltmaktadır. Orta-ağır ARDS hastalarında ($PaO_2/FiO_2 < 200$



Şekil 2. COVID-19 ile ilişkili akut solunum yetmezliğinde tedavi seçeneklerinin yönetimi ve algoritması. NIV: Non-invaziv ventilasyon, PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı, CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, COPD: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, BW: Vücut ağırlığı, PPE: Kişisel koruma ekipman.

mmHg) IV doksametazon 20 mg/gün beş gün ve 10 mg/gün beş gün önerilmektedir (10).

Oksijenasyon parametreleri giderek kötüleşen, radyolojik belirtilerin hızla progrese olan ve enflamasyon cevabının aşırı derecede aktive olduğu hastalarda 3-5 gün süreyle 40-80 mg/gün metilprednizolon veya eşdeğer dozu kullanılabilir. Daha yüksek dozlar immünsupresif etkileri nedeniyle koronavirüs klirensini geciktirebilir. Günlük toplam doz 2 mg/kg'ı geçmemelidir (8,16).

Klinik gözlemlerimize göre, akciğer tutulumunda progresyon ve CRP artışı saptanan diyabetik ise kan şekeri regülasyonunda sorun olmayan hastalarda üç gün süreyle 250-1000 mg ara-

sında değişen dozlarda pulse steroidin bazı hastalarda yararlı olduğu görüldü.

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS):

Berlin tanımlamasına göre ARDS evrelemesi şu şekildedir:

Hafif ARDS: $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ (PEEP veya CPAP ≥ 5 cm H₂O)

Orta ARDS: $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ (PEEP veya CPAP ≥ 5 cm H₂O)

Ağır ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ (PEEP veya CPAP ≥ 5 cm H₂O)

Mekanik ventilasyon uygulanan yetişkin hastalarda; optimize edilmiş ventilasyona rağmen refrakter hipoksemi varsa, günde 12-16 saat yüzükoyun (prone) ventilasyon önerilir (8-10).

Şiddetli ARDS için oksijenasyon:

PEEP $\geq$ 5 cm H₂O değerlerindeki ventilasyonda PaO₂/FiO₂ $\leq$ 100 mmHg ise ya da ventile edilmemiş hastalarda (PaO₂ ölçülmediğinde), SpO₂/FiO₂ $\leq$ 315 ise ARDS düşünülür:

Mekanik ventilasyon uygulanan yetişkin hastalarda optimize edilmiş ventilasyona rağmen refrakter hipoksemi varsa, günde 12-16 saat yüzükoyun (prone) ventilasyon önerilir (8).

Kalp yetmezliği, aritmi, elektrokardiyografik (EKG) değişiklikler veya kardiyomegali açısından hastalar takip edilmelidir. COVID-19 hastalarında miyokard enfarktüsünün klasik belirtileri gizleneceği için bu konuda klinisyenler dikkatli olmalıdır (17).

Solunum yetmezliği ve hipoksemideki hastalarda en önemli amaç hastaya oksijen desteği sağlamak olup başlangıçta ve oksijenizasyon durumuna göre nazal kanül, venturi maskeleri ve yüksek akımlı nazal kanül ile bu destek sağlanır.

Gaz değişimi kötüleşir ve oksijen gereksinimi artarsa, ihtiyaca göre CPAP tedavisi, non-invaziv ventilasyon (NIV) veya mekanik invaziv ventilasyon (MIV) sırasıyla düşünülmelidir. Asıl hedef yeterli oksijenizasyonu sağlamak olup, SpO₂ $\geq$ % 90 veya PaO₂ $>$ 55 mmHg üzerinde tutulması önerilir.

Yüksek akışlı nazal kanül sıklıkla hipoksemik solunum yetmezliğinde kullanılır ve mortaliteyi etkilemeden entübasyon ihtiyacını azaltır.

Orta ve şiddetli ARDS'de NIV kullanımı, hastaların yaklaşık %50'sinde yetersiz kalmaktadır; şiddetli ARDS, %50'ye varan oranda mortalite ile ilişkilidir. PaO₂/FiO₂ $\leq$ 150 mmHg'nin altında kalması NIV'nin artmış mortalite için kritik eşik olduğunu gösterir.

Ek olarak, NIV sırasında tedavinin ilk dört saati içindeki yüksek tidal volüm ($>9,5$ mL/kg vücut ağırlığı) gereksinimi oluyorsa NIV yetersiz demektir. Sonuç olarak bu hastalar hızla kötüleşebildikleri için, sürekli izlenmeli ve entübasyona hazır olunmalıdır. Bu nedenle akut solunum yetmezliğinde HFNC ve NIV tercihen YBÜ ortamında kullanılmalıdır. Tüm önlemlere rağmen ilerleyici hastalık ve klinik kötüleşme durumlarında entübasyon ve invaziv ventilasyon zamanında ve gecikmeden yapılmalıdır (18).

Kritik COVID-19 Hastalarında Genel Bakımı

Akciğer koruyucu ventilasyona ek olarak, ağır COVID-19'un YBÜ yönetiminde, etkili izolasyon uygulamalarıyla bulaş riskini en aza indirmeli, tanı değeri düşük uygulamalardan kaçınılmalı, organ fonksiyonlarının korunmasına çaba gösterilmelidir.

YBÜ'deki yaygın sorunlar, ARDS ve sepsisin rutin tedavi protokollerine göre yapılmalıdır. Transfüzyon, renal replasman tedavisi endikasyonları, glukoz kontrolü, stres ülseri profilaksisi, beslenme ve benzeri gibi konular COVID-19 dışı hastalarda uygulananlardan farklı değildir. Ancak kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarının bakımında standart uygulamadan farklı olabilecek yönleri dikkat edilmesi gerekmektedir.

Antimikrobiyal Tedavi

YBÜ'de takip edilen COVID-19 hastalarında bakteriyel süperenfeksiyon bildirilmiştir ancak ilk başvuruda sık görülen bir bulgu değildir. İlk klinik veya laboratuvar bulgular bakteriyel enfeksiyonu düşündürüyorsa (nötrofili, yükselmiş serum prokalsitonin değeri, lobar konsolidasyon, pürülan balgam ve benzeri), ampirik antibiyotikler erken başlanmalıdır. Entübe edilmiş ve kritik hastalar, eğer üreme varsa kültür sonuçlarına göre değerlendirilip ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tedavisi uygulanmalıdır. Bronkoskopi ve mini BAL gibi invaziv tanı teknikleri, endotrakeal aspirasyona göre çok az fayda sağlar ancak sağlık çalışanına bulaş riskini artırır, bu nedenle bu uygulamalardan kaçınılmalıdır. VİP önleme "bundle"larına uyum, bulaş riskini de azaltmaktadır. Yatak başı yükseltilmeli, sık ventilatör devresi değişimlerinden kaçınılmalıdır. Subglottik aspirasyon aerosol oluşturma riski nedeniyle güvenli olmayabilir (18,19).

Yapılan bir meta-analizde; YBÜ'de takip edilen COVID-19 hastalarında mortalite oranı %30,6 iken toplum kökenli pnömoni (TKP)'de yaklaşık %16,6-18, sepsiste %24,2-55,7 oranında gözlenmektedir. Sadece mekanik ventilasyon uygulanan hastalar dikkate alındığında, mortalite aşırı derecede yüksek olarak saptanmıştır (27972/47632: %59, altı çalışma). Özellikle ARDS gelişen COVID-19 hastalarında mortalite %93'lere kadar çıkmaktadır ve bu oran tipik ARDS mortalitesinden (yaklaşık %35-45) çok daha fazladır. Ayrıca, ağır TKP'li hastalara göre YBÜ'de kalış süresi COVID-19'da daha uzun sürmektedir (8,0, %95 GA= 5,1-11,0) ve bu da YBÜ yatak yönetiminde güçlüğe yol açmaktadır (18,19).

Yapılan bir meta-analizde; COVID-19 hastalık şiddetine göre, bakteriyel enfeksiyon hastanede yatan tüm hastaların %5,9 (%95 GA= 3,8-8,0)'unda, kritik hastaların % 8,1 (%95 GA= 2,3-13,8)'inde görülmüştür (20).

Meta-analiz çalışmaları bakteriyel koenfeksiyon oranlarının %6,1 ile %8 arasında olduğunu göstermekteyken yapılan tüm çalışmalarda hastaların %75'ine antibiyotik verildiği görülmektedir. Bu nedenle komplike olmayan COVID-19 olgularında antibiyotik kullanımı önerilmez. Sadece bakteriyel süperenfeksiyon şüphesi varsa antibiyotikler düşünülmelidir. Antimikrobiyal tedavi yönetimi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Antifungal ajanlar, yalnızca bilinen ya da kuvvetle fungal enfeksiyon düşünülen durumlarda ya da antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda düşünülmelidir. Mümkünse galaktomannan/ β -D-glukan testleri yapılmalıdır.

COVID-19 ile mevsimsel influenza arasındaki etkileşimler konusunda bilgiler sınırlıdır. İngiltere verilerine göre influenza, pozitif vakalarda SARS-CoV-2 test pozitifliği %68 daha düşük bulunmuş olup iki virüs arasında olası patojenik rekabet (viral interferans) düşünülmüştür.

Her iki virüsle enfekte olan hastalarda ölüm riski, her iki virüsün biriyle enfekte olmayanlara göre 5,92 (%95 GA= 3,21-10,91) kat daha fazla olup koenfekte hastalarda olası sinerjistik etkiye işaret etmektedir.

Tablo 4. Çalışma, hasta ve enfeksiyon karakteristikleri

Yazar, yıl	Ülke	Klinik	Örnek büyüklüğü	Yaş	Kadın (n, %)	Bakteri tanımlama yöntemi	Enfeksiyon tipi	Bakteriyel enfeksiyon (n, %)	Antibiyotik kullanımı (%)
Arentz M, 2020	ABD	YBÜ (Kritik hasta)	21	70 (ortalama)	10 (47,6)	Belirtilmemiş	Koenfeksiyon	1 (4,8)	Belirtilmemiş
Barrasa H, 2020	İspanya	YBÜ (Kritik hasta)	48	63 (ortalama)	21 (43,8)	Belirtilmemiş	Koenfeksiyon	6 (12,5)	87,5
Bhatraju P, 2020	ABD	YBÜ (Kritik hasta)	15	64 (ortalama)	9 (37,5)	Solunum örneği, kan kültürü	Koenfeksiyon	0 (0,0)	Belirtilmemiş
Ling L, 2020	Çin	YBÜ (Kritik hasta)	8	64,5 (ortalama)	4 (50,0)	Belirtilmemiş	Koenfeksiyon Sekonder enfeksiyon	0 (0,0) 2 (25,0)	100,0
Yang X, 2020	Çin	YBÜ (Kritik hasta)	52	60 (ortalama)	17 (32,7)	Solunum örneği, kan kültürü	Sekonder enfeksiyon	7 (13,5)	94,2

SARS-CoV-2 veya influenza enfeksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, koenfekte hastalarda YBÜ'ye kabul, ventilatör kullanımı veya ölüm olasılıkları yüksektir. Ancak influenza aktivitesi düşük seyretmekte olup SARS-CoV-2 için alınan mevcut önlemler ya da viral interferans bu konuda etkili gözükmemektedir.

Görüntüleme

Rutin günlük akciğer grafileri YBÜ tedavi sonuçlarını değiştirmez, dolayısıyla personelin aşırı radyasyona maruziyetine ol açar. YBÜ'ye kabulü takiben olası akciğer grafisi çekilmesi için endikasyonlar; hemoptizi, mukus tıkanmasıyla tutarlı, şüpheli akciğer volüm kaybı, hızlı ilerleyen hipoksemi ve/veya pnömotoraksi düşündüren hipotansiyon veya VIP düşünülmelidir. Akciğer BT'sindeki çeşitli paternler (primer olarak iki taraflı buzlu cam opasitesi ve/veya konsolidasyon) COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir ancak bunlar spesifik değildir ve günlük hasta tedavisini etkilememektedir. Hastaların BT için taşınması, personel ve diğer hastalar için (viral bulaşma) risk teşkil eder. Bu nedenlerle, akciğer BT'si, alternatif bir tanıdan (örneğin; pulmoner emboliden) şüphelenildiği ve ampirik tedavinin (örneğin; antikoagülasyon) risklerinin önemli olduğu durumlarda yapılmalıdır (21).

Laboratuvar Testleri

Tam kan sayımı ve biyokimya testleri rutin yapılmalıdır. CRP, CPK, LDH ve D-dimer'deki yükselmeler kötü prognozla ilişkilidir. Çok az vakada bakteriyel ve fungal süperenfeksiyon bildirilmiştir bu nedenle yoğun bakım ünitesine kabulde rutin balgam ve kan kültürleri alınmalıdır. Refrakter şok, sürekli ateş, MODS veya "sitokin fırtınasını" düşünülen ve immünomodülatör tedavi başlanması planlanan hastalarda ferritin, IL-6, soluble IL-2 reseptörü ve CRP gibi enflamatuvar belirteçler çalışılmalıdır. Prokalsitonin viral enfeksiyonlarda düşük olabilirken, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda yükseklebilmektedir (21).

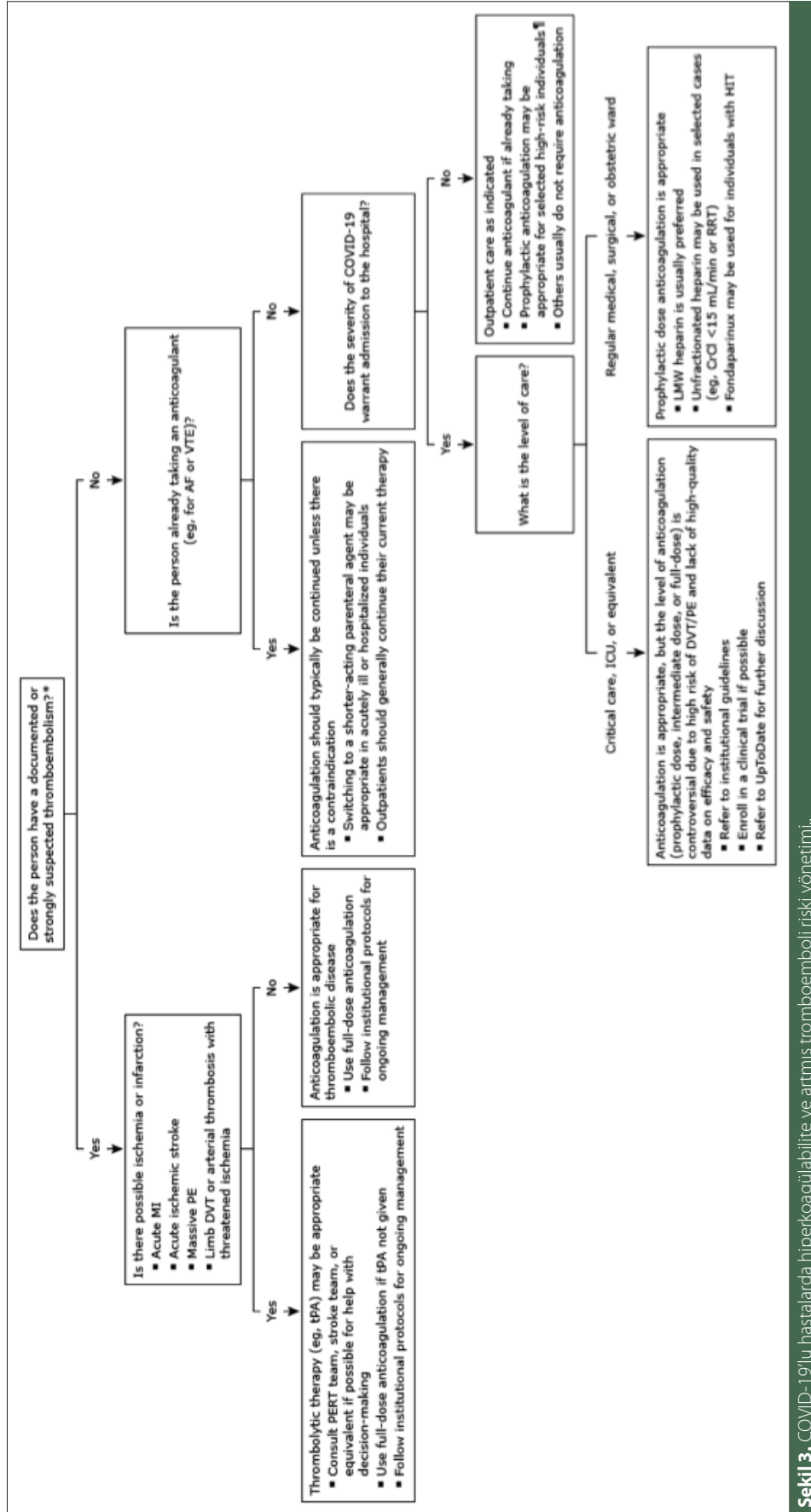
Antikoagülan Profilaksi ve Tedavi

Mikrovasküler ve makrovasküler pulmoner tromboz, ARDS'nin uzun süredir bilinen özelliklerindendir. COVID-19'lu kritik hastalarda hemen çoğunlukla D-dimer ve fibrinojen yükselmeleri gözlenmektedir. SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne tropizmi ve bu reseptörün endotel hücreler üzerinde ekspresyonu, sistematik bir endotelitis ve sonuçta yaygın pıhtılaşma anormalliklerine yol açabileceği varsayılmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmalar tartışmalı olmaya devam etmektedir çünkü hem gerçek endotel hücre tutulumunun kapsamı araştırılmamıştır hem de kritik hastalarda D-dimer ve fibrinojen parametrelerde yükselmeye yaygın olarak rastlanmaktadır. Durumu karmaşık hale getiren, COVID-19'daki kanama komplikasyonlarının oranları tam olarak tanımlanmamış olmasıdır ancak kanama riskinin arttığına dair bazı kanıtlar vardır. Trombotik riskin büyüklüğü ve muhtemelen kanama risklerini öngörmedeki belirsizlikler nedeniyle kılavuzlar ve yayınlanmış öneriler, büyük ölçüde tüm COVID-19 hastaları için profilaktik antikoagülasyon, doğrulanmış tromboz veya önceden var olan endikasyonları olanlar için terapötik antikoagülasyon önermektedir (10,21).

Tromboemboli (TE) tipik olarak venöz olup bazen arteriyel kaynaklı olabilir. Kanama daha az oranda görülebilir; intraserebral kanama kendini iskemi ve tromboz ile gösterebilir. Antikoagülasyonla kararı, esas olarak hastalığın ciddiyeti ve prognozunun bir ölçüsü olarak kullanılan D-dimer gibi izole laboratuvar göstergeleri yerine, yukarıda gösterilen klinik kriterlere göre verilir (10).

SARS-CoV-2'ye Yönelik Antiviral Tedavi

Kritik hastalarda antiviral kullanımı ile ilgili veriler sınırlı olup hastalığın bifazik seyri nedeniyle YBÜ'de yatan hastalarda rutin antiviral kullanımı önerilmez. Anti-SARS-CoV-2/COVID-19 tedavileri klinik çalışma şeklinde yürütülmelidir.



Şekil 3. COVID-19'lu hastalarda hiperkoagülabilité ve artmış tromboemboli riski yönetimi.

Tablo 5. Kortikosteroid çalışmaları (22)

Fang ve arkadaşları. The Journal of Infection (2020)	ÇY: Retrospektif, vaka-kontrol klinik çalışma P: Orta/ciddi 78 COVID-19 hastası D: 25 ciddi hasta, metilprednizolon (ortalama doz 40 mg/gün) + standart tedavi vs. 53 orta ciddiyette hasta: standart tedavi	Kortikosteroid kullanımı viral klirensi geciktirmemiştir.
Wang ve arkadaşları. MedRxiv (2020)	ÇY: Retrospektif, vaka-kontrol klinik çalışma P: 46 hasta, ciddi COVID-19 pnömonisi D: 26 hasta, metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün 5-7 gün vs. 20 hasta, steroid almayan	Kortikosteroid tedavisi daha hızlı ateş rezolüsyonuna, oksijen saturasyonu ve görüntüleme bulgularında iyileşme sağlamıştır.
Wu ve arkadaşları. JAMA Internal Medicine (2020)	ÇY: Retrospektif kohort P: 201 ciddi/kritik COVID-19 pnömoni hastası 84 hastada ARDS gelişimi; 62 hasta metilprednizolon almış D: Belirtilmemiş	ARDS'li hastaların a bir alt grubunda steroid tedavisiyle mortalite azalmıştır (HR 0,38; %95 GA= 0,20-0,72; p=0,003).
Horby ve arkadaşları. NEJM (2020)	ÇY: Randomize, kontrollü, açık-etiketli, uyarlanmış, platform klinik çalışma (RECOVERY trial) P: Hastanede takip edilen 6425 COVID-19 hastası D: 2104 hasta, deksametazon 6 mg/gün (oral/IV), 10 gün vs. 4321 hasta, standart tedavi	Deksametazon ile mortalitede azalma: IMV uygulanan hastalarda %33 [%29,0 vs. %40,7, RR 0.65 (%95 GA= 0,51-0,82); p=0,0003], diğer tür oksijen ihtiyacı olan hastalarda %20 (0,80, 0,67-0,96; p=0,0021). Oksijen gereksinim olmayan hastalarda yararı gösterilememiştir.

ÇY: Çalışma yöntemi, P: Popülasyon, D: Doz

Steroid Tedavisi

RECOVERY çalışması 10 gün süreyle 6 mg/gün deksametazonun (oral ya da intravenöz) yararlı olduğunu göstermiştir. Deksa-

- Mekanik ventilasyon oranını %41,4'te %29,3'e azaltmakta,
- Sadece oksijen alan hastalarda oksijen alma oranını %26,2'den %23,3'e düşürmektedir.
- Oksijen gereksinimi olmayan hastalarda yararı (zararlı olma olasılığı mevcut) gösterilememiştir.

Ağır COVID-19 hastalarını içeren yedi klinik çalışmanın meta-analizinde hem deksametazonun hem de hidrokortizonun (intravenöz altı saatte bir 50 mg, yedi gün) tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortaliteyi azalttığı ancak henüz metilprednizolon kullanımını destekleyen veri olmadığı gözlenmiştir.

Adrenal yetmezlik, astım ya da KOAH gibi altta yatan başka nedenlerle steroid kullanım endikasyonu bulunan hastalarda steroid kesilmemelidir (21).

İmmünomodülatör ilaçlar:

Aşırı yüksek enflamatuvar markerlar (örneğin; D-dimer, ferritin) ve proenflamatuvar sitokinler (interlokin-6 dahil) kritik ve mortal COVID-19 ile ilişkili olup enflamatuvar yolun bloke edilmesi hastalık progresyonunu azaltabilmektedir. IL-6 yolunu hedef alan ilaçları (tocilizumab, sarilimumab, situximab gibi) içeren birçok çalışma yapılmıştır. Yayınlanan çalışmaların çoğunda

olumsuz sonuçlar mevcuttur. Ancak devam eden bazı çalışmaların ön sonuçları tocilizumabın YBÜ ihtiyacını, yüksek oksijen gereksinimini ve daha yoğun destek gereksinimini azalttığını göstermekte ve İngiltere Ulusal Sağlık Servisi (NIH) tarafından bazı hastalarda kullanımı önerilmektedir. Tocilizumab, glukokortikoidlerle birlikte verilebilir ancak yoğun bakıma kabul veya solunum desteğinin başlamasından sonra 24 saatten fazla zaman geçtiyse uygulanmamalıdır (10).

İmmünomodülatörler arasında klorokin (CQ)/hidroksi-klorokin (HCQ), sarilumab, anakinra, emapalumab, baricitinib, mavrilimumab, canakinumab, colchicine, interferonlar ile ilgili yapılmış ve devam eden çalışmalar olup aralarında ümit vadeden çalışmalar olduğu kadar yararı gösterilememiş olanlar da mevcuttur.

Kritik olmayan 32 hastada 24-48 saat arayla 40-200 mg dozlarında tocilizumab (TCZ) uygulanmış, vakaların %75'inde ateş rezolüsyonu, %86'sında CRP düzeylerinde düşme saptanmıştır. Yirmi sekiz günlük takipte beş hasta (%16) kaybedilmiştir. İyileşme gözlenen olgularda ortalama iyileşme süresi üç gün olup hastaların 5 (%16)'inde süperenfeksiyon saptanmıştır. Yazarlar düşük doz TCZ uygulanmasının klinik ve laboratuvar parametrelerinde hızlı düzelmeye sağladığını bildirmişlerdir (23).

Hastanemizde steroid dışında tocilizumab, etanercept ve anakinra kullanılmış olup, gözlemlerimiz anakinranın tedavide yararı olmadığı yönündedir. Seçilmiş vakalarda etanerceptin yararlı olduğu gözlenirken özellikle 30-60 yaş arası hastalarda, 40-200 mg arası (çoğunlukla gün aşırı 80-100 mg, genellikle iki

Tablo 6. Tocilizumab (TCZ) Çalışmaları (22)

Xu ve arkadaşları. ChinaXiv 20200300026. 2020	ÇT: gözlemsel klinik çalışma P: 21 ciddi/kritik COVID-19 pnömonisi D: Tocilizumab 400 mg IV bir kez	TCZ, tüm hastalarda klinik biyokimyasal ve radyolojik düzelme sağlamıştır.
Colaneri ve arkadaşları. Microorganisms 2020:695	ÇT: retrospektif kohort çalışma P: 112 kritik COVID-19 hastası D: 21 hasta, standart tedavi + TCZ 8 mg/kg IV maksimum 800 mg, gerekli durumda 12 saatte bir tekrar vs. 91 hasta, kontrol grubu yalnızca standart tedavi aldı (HCQ 200 mg iki kez, azitromisin 500 mg/gün, LMWH profilaksisi and MTP 1 mg/kg/gün, maks. 80 mg/gün) 10 gün	TCZ, YBÜ kalış süresi ve yedi günlük mortalite açısından standart tedaviden üstün değildi.
AIFA press release 17 June 2020	ÇT: randomize, kontrollü, çok merkezli, klinik çalışma p: 252 hasta orta COVID-19 hastası D: 126 hasta, TCZ 8 mg/kg IV maks 800 mg, aynı doz 12 saat sonra tekrarlandı + standart tedavi vs. 126 hasta, sadece standard tedavi	Çalışma erken sonlandırıldı. TCZ alan hastalarda %28,3, kontrol grubunda %27 solunum yetmezliği ortaya çıktı. YBÜ başvuruları arasında fark saptanmadı (%10 vs. %7,9); mortalite oranları benzerdi (%3,3 vs. %3,2).
Guaraldi ve arkadaşları. Lancet Rheumatology, 2020	ÇT: retrospektif, gözlemsel kohort çalışması p: 544 ciddi, henüz YBÜ gereksinimi olmayan COVID-19 hastası D: 179 hasta, TCZ (8 mg/kg, maks. 800 mg 12 saat arayla 2 kez IV, mevcut olmadığı durumda, 162 mg her iki bacağa 2 kez toplam 324 mg SC) + standart tedavi vs. 365 hasta, standart tedavi	Yaş, cinsiyet ve katılan merkez, semptomların süresi, SOFA skoruna göre IMV ve mortalitede azalma saptandı (aHR 0,61, %95 GA= 0,4-0,92; p=0,020).

ÇT: Çalışma yöntemi, p: Popülasyon, D: Doz.

kez, bazen dört kez, diğer zamanlarda deksametazon) tocilizumab ile gerektiğinde yinelenen dozlarda yoğun bakıma gidiş, oksijen desteğinde azalma, radyolojik görüntülerde düzelme ve mortalitede azalma gözlemlendi.

Sonuç olarak; COVID-19'un tedavisinde en uygun yaklaşımın ne olduğu hala belirsizliğini korumaktadır. Klinik çalışma verileri, deksametazonun mortaliteyi azalttığı, remdesivirin (baricitinib sadece bir alt grupta yararı tek başına gösterilmiştir) ile olası bir klinik fayda sağladığı gösterilmiştir. COVID-19'un patogeneze bağlı olarak, virüsün kendisini hedefleyen yaklaşımların (örneğin; antiviraller, pasif bağışıklık, interferonlar) enfeksiyon seyrinin ancak erken dönemlerinde işe yarama olasılığı varken bağışıklık yanıtını modüle eden yaklaşımlar hastalığın ileri dönemlerinde daha etkilidir ve hastalığın bifazik seyri dikkate alınarak tedaviye yön verilmelidir.

KAYNAKLAR

- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA 2020;323(16):1612-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- 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(4):e26. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- WHO. China Joint Mission Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. (Access date: 28.02.2020).
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel Coronavirus diseases (COVID-19) in China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2020;41(2):145-51. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323(13):1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- 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(5):475-81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA 2020;323(16):1612-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- UpToDate. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features. Available from: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?sectionName=Risk%20factors%20for%20severe%20illness&topicRef=127419&anchor=H2249070035&source=see_link#H2034457451

9. WHO. COVID-19 Clinical management: Living guidance. (Access date: 27.01.2021).
10. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(12):343-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
12. Kang Z, Li X, Zhou S. Recommendation of low-dose CT in the detection and management of COVID-2019. *Eur Radiol* 2020;30:4356-7. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06809-6>
13. Ersoy EO. Determination of diagnosis and disease severity, hospital and intensive care unit admission criteria in COVID-19. *J Crit Intensive Care* 2020;11:(Suppl.1)4-7.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Ağır pnömoni, ARDS, sepsis ve septik şok yönetimi. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39297/0/covid-19rehberiagirpnomoniardssepsisveseptiksokyontemipdf.pdf> (Access date: 23.10.2020).
15. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC et al. Severe SARS-CoV-2 infections: Practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 2020;46,579-82. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05967-x>
16. CDC. Clinical Care Guidance for Healthcare Professionals about Coronavirus (COVID-19). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care.html> (Accessed date: 09.06.2020).
17. Medscape. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500122-overview> (Accessed date: 27.01.2021).
18. Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. Recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19. *Anaesthesist* 2020;69(9):653-64. <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00833-3>
19. Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: A systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:47-54. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.017>
20. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman Net al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(12):1622-9. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
21. Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, et al. Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-CoV-2 infection. *J Intensive Care Med* 2021;36(1):18-41. <https://doi.org/10.1177/0885066620969132>
22. Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, et al. COVID-19 treatment options: A difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med* 2021;16(2):281-308. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02569-9>
23. Strohbehn GW, Heiss BL, Rouhani SJ, et al. COVIDOSE: A phase II clinical trial of low-dose tocilizumab in the treatment of noncritical COVID-19 pneumonia. *Clin Pharmacol Ther* 2021;109(3):688-96. <https://doi.org/10.1002/cpt.2117>

COVID-19 İÇİN ANTİVİRAL TEDAVİ ÖNERİLERİ

Aliye Baştuğ¹, Alper Şener², Hürrem Bodur¹, Haluk Vahaboğlu³

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Giriş

COVID-19 viral bir solunum yolu enfeksiyonudur (1).

COVID-19'a sebep olan SARS-CoV-2 sitopatik bir virüstür; özellikle bronş epitel hücrelerini etkiler ve enfekte ettiği hücrelerde apoptozis aracılığıyla 3-5 gün içerisinde yıkıma sebep olur (2). Bronş epitelinin yıkılmasıyla oluşan debris ve açığa çıkan viral partiküller mukosiliyer aktivite bozulduğu için dışarı atılamaz ve alveolleri doldurmaya başlar. Nihayetinde tip II pnömosit hiperplazisi ve yaygın alveol hasarı oluşur; organize olan debris temizlenemezse ikinci haftadan sonra akciğer parankiminde fibrozis başlar (3). Öte yandan, mukosiliyer aktivite bozulduğu için üst solunum yolu bakterileri de mikroaspirasyonlarla alveollere inerek bronkopnömoniye sebep olur. Postmortem incelemelerde hastaların büyük çoğunda bakterilerin bazen de mantarların sebep olduğu bronkopnömoni odakları görülmektedir (4-6).

COVID-19 patogenezi farklı evrelerden oluşur. Semptomların başlangıcından itibaren üç evreye ayrılabilir (Şekil 1). İlk yedi günün ayırt edici özelliği viral aktivitedir. RT-PCR pozitifliği devam etse de hastalığın sekizinci gününden sonra enfektif virüs tespit edilememektedir (7). Viral aktivite döneminin sonlanmasında virüsün 3-5 gün içinde enfekte ettiği hücreleri parçalaması kadar dendritik hücrelerin, CD4 ve CD8 T lenfositlerin aktivitesinin de pik yapması rol oynar (8). Virüsün temizlenmesinden özellikle T lenfositler sorumludur ve bunların aktiviteleri ilk haftanın sonunda pik yapar (8,9).

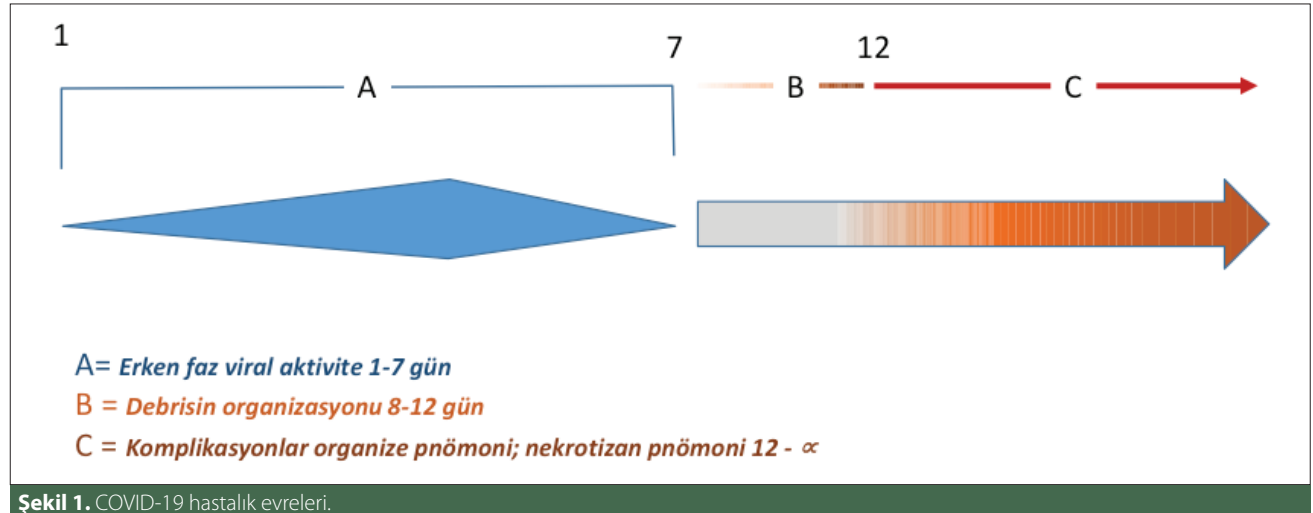
Postmortem incelemelerde, viral aktivitenin bitmesinden sonra iki evre daha tanımlanmaktadır. Bu evreler iç içe geçmekte ve hastadan hastaya da farklılıklar göstermektedir. Viral aktivitenin bitmesini takiben, ciddi klinik seyirli hastalarda debrisin organize olması ve temizlenmesi görülmekte ve yaklaşık ikinci haftadan itibaren de yer yer fibrozis ve nekrotizan pnömoni dikkat çekmektedir (Şekil 1) (10).

Sonuç olarak antiviral tedavi viral aktivitenin olduğu ilk hafta içinde uygulanmalıdır. Viral aktivite bittikten sonra antiviral tedaviden belirgin bir yarar beklenmemelidir (11).

COVID-19'un akıbetini, hasarın yaygınlığı ve konağın rejenerasyon yeteneği belirlemektedir. Yaş ilerledikçe rejenerasyon yeteneği azalır (12). Bu nedenle ileri yaş, hastalık ciddiyeti üzerinde etkisi olan önemli parametreler arasında yer almaktadır.

Farmakokinetik

Favipiravir: Favipiravir (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide), influenza virüsünün çoğalmasını engellediği (IC50= 0,022 µg/mL) için Japonya'da komplike influenza enfeksiyonlarının tedavisinde ruhsatlandırılmıştır. Favipiravir ≈%54 oranında serum proteinlerine bağlanır, karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır (13). In vitro deneylerde Ebola virüs çoğalmasında 10 µg/mL yoğunlukta etkilediği temel alınarak yapılan modellemelerde ebola tedavisinde influenza tedavisi için faz III çalışmalarında önerilen dozdan %50 daha yüksek dozda kullanılması önerilmektedir (14).



Ciddi COVID-19 hastasında önerilen doz (ilk gün 2 x 1600 mg daha sonra 2 x 600 mg) ile yapılan bir çalışmada favipiravir yoğunluğu ölçme sınırı olan 1 µg/mL altında bulunmuştur ki bu en düşük EC50 (9,7 µg/mL) değerinin çok altındadır. Favipiravirin faz III çalışmalarında önerilen dozu IC50 değeri ≈3,2 µM yoğunlukta olan virüsler içindir (15). Oysa SARS-CoV-2 için favipiravirin IC50 değerleri hemen her zaman çalışma sınırlarının üzerinde bulunmuş (>100 µM) yani bir inhibisyon gösterilememiştir (Tablo 1) (16).

Ivermectin: Özellikle veteriner hekimlikte yaygın kullanılan antiparaziter bir ilaçtır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, ivermectinin in vitro olarak SARS-CoV-2'nin çoğalmasını baskıladığını onaylamıştır (17). Ancak önerilen dozların on katı doz ile bile istenilen akciğer doku yoğunluğu elde edilememektedir (18).

Bu nedenle inhalar formlarının geliştirilmesi ve klinik çalışmalarda değerlendirilmesi önerilmektedir.

Lopinavir: Lopinavir bir viral proteaz enzim inhibitörüdür. In vitro çalışmalarda lopinavir/ritonavir kombinasyonu SARS-CoV ve MERS-CoV için erişilebilir dozlarda etkili bulunmuştur (SARS-CoV EC50, 17,1 µM) (19). In vitro bulgularla uyumlu olarak, klinik çalışmalarda da SARS ve MERS tedavisinde lopinavir/ritonavir etkili bulunmuştur (20).

In vitro çalışmalar lopinavir/ritonavirin SARS-CoV-2 üzerine oldukça etkili olduğunu göstermektedir (Tablo 1).

Farmakokinetik çalışmalar 2 x 400/50 mg lopinavir/ritonavir uygulamasıyla 10 µg/ml kan yoğunluğuna ulaşılabilirdiğini göstermektedir ki bu değer in vitro EC50 değerlerini kapsamaktadır (2114,0%). Lopinavir/ritonavirin, çok yüksek protein bağlanma kapasitesini değerlendiren bir matematik model ça-

lışmasında akciğer dokusunda istenilen yoğunluğa ulaşılama-yabileceği iddia edilmiştir (22originally developed for treating HIV, is currently undergoing clinical studies for treating the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Bu açıdan klinik kullanımda ilk gün yükleme dozu yapılması değerlendirilmelidir.

Remdesivir: Filovirüslere (Ebola, Marburg gibi) etkili bir nükleozid analogudur. Parenteral uygulanmasını takiben çok kısa sürede kandan dokulara geçer ve aktif bileşiği hücrelerde daha uzun süre kalır (23). In vitro çalışmalarda RSV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir. Parenteral 10 mg/kg uygulandığında 10 µM yoğunluğa ulaşır (23).

Remdesivirin günlük tek doz halinde iki saat süreli infüzyon şeklinde verilmesi sonucu hücrelerde biriken aktif metabolitin etkili yoğunluğa erişeceği yönünde kanıtlar mevcuttur (24).

Hidroksiklorokin: Hidroksiklorokin (HCQ), sıtma tedavisinde kullanılmaktadır. Hidroksiklorokin proteinlere çok zayıf bağlanır, süratle dokulara yayılır ve yarılanma ömrünün 32 ± 9 gün olduğu bildirilmektedir (25).

Antiviral etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, esas olarak hücreler enfekte olmadan kullanıldığında enfeksiyonu engellediğine işaret edilmektedir (26). Beş gün süreyle 2 x 400 mg kullanıldığında etkili doza ulaşıldığı bildirilmiştir. En önemli yan etkisi QT uzamasıdır. QT uzamasına yol açan günlük dozun 2 x 600 mg ve üzeri olduğu hesaplanmıştır (25,27). İlk gün 400 mg ve sonrasında 200 mg alan hastalarda QT uzaması ortalama 3,6 ± 1,6 gün de ortaya çıkmıştır (28).

Tablo 1. In vitro antiviral efektif 50 (µm) yoğunlukların (ec50) makalelere göre dağılımı (ifn'lar iu/ml olarak verilmiştir)

	HCQ	IFN-α	IFN-β	RDV	Doxy	LPN	FAV	IVM 1
Caly ve arkadaşları-2020 ¹⁷								2,5
Wang ve arkadaşları-2020 ²⁶	1,13			0,77			61,88	
Yao ve arkadaşları-2020 ²⁹	0,72							
Gendrot ve arkadaşları-2020 ³⁰	1,5							
Jeon ve arkadaşları-2020 ³¹	9,1			11,4		7,3		
Ohashi ve arkadaşları-2020 ³²	1,31					1,73	>64	
Mantlo ve arkadaşları-2020 ³³		1,4	0,8					
Pruijssers ve arkadaşları-2020 ³⁴				0,01				
Choy ve arkadaşları-2020 ³⁵				23,1		26,6	>100	
Gendrot ve arkadaşları-2020(2) ³⁶					4,5			
Lou ve arkadaşları-2020 ¹⁶						10,4	>100	
Sacramento ve arkadaşları-2020 ³⁷						5,3		
Le ve arkadaşları- 2020 ³⁸							207,1	

HCQ= 335.88 g.mol⁻¹

Remdesivir= 602.585 g.mol⁻¹

Lopinavir= 628.814 g.mol⁻¹

Favipiravir= 157.104 g.mol⁻¹

HCQ: Hydroxyquinoline, RDV: Remdesivir, Doxy: Doxycycline, LPN: Lopinavir, FAV: Favipiravir, IVM: Ivermectin.

In-vitro Deneyler:

Klinik Çalışmalar: SARS-CoV-2 pandemisi tüm dünyada yaygın olarak insanları etkilemeye devam etmekte ve hastalık nedeniyle hayatını kaybeden kişi sayısı günden güne artmaktadır. 9 Ocak 2021 itibarıyla, 88 milyon üzerinde insanın, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili COVID-19 hastalığını geçirdiği ve 1,9 milyondan fazla kişinin bu nedenle hayatını kaybettiği bilinmektedir (39). Global bir sorun olması ve pandeminin sonlandırılabilmesi amacıyla tüm dünyada klinik çalışmalar hızla artmakta ve 2500 üzerinde devam eden veya tamamlanmış klinik çalışma bulunmaktadır.

Antiviral tedavide kullanılabilecek ilaçları değerlendirirken iki güncel meta-analiz ve iki büyük çalışma esas alınmıştır.

İki meta-analiz düzenli olarak verilerini güncelleyerek antiviral tedavide yer alabilecek ilaçlarla ilgili kanıtları analiz etmektedir. Bu canlı (güncellenen) meta-analizlerden birincisi 33 randomize kontrollü çalışmayı inceleyerek 13,312 hasta bilgisini birleştirmiştir. Bu meta-analize alınan bütün çalışmalar yüksek bias riski taşımaktadır (40). İkinci güncellenen meta-analiz 85 çalışmada mevcut 41,669 hasta bilgisini bayesyen yaklaşımla birleştirerek analiz etmiştir (41). Bu meta-analize alınan çalışmalardan elde edilen kanıtın doğruluğu veya gücü çok düşük, düşük veya nadiren orta derecede güvenilir bulunmuştur. Kısaca bu güne kadar yapılan çalışmalarda antiviral tedavi alternatifleri ile ilgili elde edilen kanıtların güvenilirliği oldukça düşüktür.

Bizim değerlendirmemize temel teşkil eden iki büyük çalışmadan birincisi DSÖ'nün yürüttüğü çok uluslu bir çalışmadır (42). İkincisi de Birleşik Krallık'ta ülke çapında yürütülmüş bir çalışmadır (43).

Remdesivir (GS-5734): Viral RNA- bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Klinik pratikte COVID-19 tedavisinde ilk gün 200 mg IV yükleme, ardından 100 mg dozunda, beş gün süreyle 30-120 dakika infüzyon şeklinde uygulanması önerilmektedir (44).

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan ve pnömonisi olan 1602 hastanın dahil edildiği, çift kör randomize, plasebo kontrollü çalışmada; remdesivir ilk gün 200 mg yükleme dozu ardından idame 100 mg/gün tedavisi toplam 10 gün verilerek hastaların iyileşmesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir (45). Remdesivir alan grupta ortalama iyileşme zamanı standart tedaviye göre üstün bulunmuştur.

Güncellenen her iki meta-analiz ve DSÖ'nün yürüttüğü çalışmada remdesivirin standart tedaviye net bir üstünlüğü gösterilememiştir (40-42).

Klorokin/Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin, in vitro antiviral etkisinin olması ve viral yükü azalttığına gösterilmesi üzerine COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (46,47).

Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmada, fark anlamlı olmasa da hidroksiklorokin kolunda 28 günlük mortalite daha yüksek bulunmuştur (48). DSÖ'nün çalışması hidroksiklorokin olumlu etkisi-

ni gösterememiştir (42). Güncellenen network meta-analizde, hidroksiklorokin, azitromisin ile veya yalnız kullanıldığında standart tedaviye bir üstünlük sağlamadığı bulunmuştur (41). Güncellenen diğer meta-analiz ise ihmal edilebilir bir heterojenite ile hidroksiklorokin kullanımının hayatta kalma üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını bildirmektedir (42).

Çok uluslu bir büyük meta-analizde ise 10,012 kişinin verisi birleştirilmiş ve sonuçta hidroksiklorokin artmış ölüm hızıyla birlikte olduğu saptanmıştır (49).

Lopinavir/Ritonavir: HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Lopinavir/ritonavir SARS ve MERS salgınlarında başarıyla kullanılmıştır (20).

Güncellenen meta-analizlerden birincisi lopinavir/ritonaviri önerecek veya reddedecek düzeyde kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır (40). Network meta-analiz ise fark anlamlı olmamakla beraber ve düşük derecede kesinlikle lopinavir-ritonavirin ölüm üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (risk farkı her 1000 hastada 12, 31 az ile 10 fazla sınırları içinde) (41).

Birleşik Krallık'ın ve DSÖ'nün yürüttüğü iki büyük çalışmada da lopinavir/ritonavirin etkili olabileceğine dair kanıt elde edilememiştir (42,50).

Doksisisiklin: SARS-CoV-2 üzerine antiviral aktivite gösterir (36). Antiviral aktivitesini "Novel Splice Variants of Zinc Finger Antiviral Protein (ZAP)"leri uyarak yaptığı düşünülmektedir (51). Ayrıca sitokin salınımını regüle ettiği için Dengue kanamalı ateşi tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (52).

Doksisisiklin, bu etkilerinden faydalanmak amacıyla COVID-19 tedavisinde ek ilaç olarak kullanılmaktadır (53). Özellikle kardiyopulmoner komorbiditesi olan hastalarda güvenli ve ucuz bir alternatiftir (54-57).

Favipiravir: Viral RNA polimeraz inhibitörüdür. Asıl olarak dirençli influenza için geliştirilmiş bir moleküldür. Potent antiviral etkinliği (influenza) 53 farklı suşta (avian ve swine dahil) gösterilmiştir. Deney hayvanlarında (hamsterde) SARS CoV-2 etkinliği çalışılmış ve ancak çok yüksek dozda etkili olabileceği ileri sürülmüştür (58-henüz yayınlanmamış).

Marboxil ile kıyaslayan randomize kontrollü bir çalışmada favipiravirin invitro etkinliği gösterilememiş ve klinik olarak da etkili bulunmamıştır (59). Bir başka randomize çalışmada hastalığın birinci ve altıncı günlerinde favipiravir başlanan hastalar karşılaştırılmış ve arada bir fark bulunamamıştır (60).

Ivermectin: SARS-CoV-2'yi in vitro ortamda inhibe etmektedir ancak in vivo kullanılabilecek dozlarda akciğer dokusunda yeterli konsantrasyona ulaşamamaktadır (18). Klinik çalışmalarda tek başına kullanıldığında etkili olmadığı bildirilmektedir (61).

SONUÇ

COVID-19 tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar remdesivir, lopinavir/ritonavir, hidroksiklorokin ve doksisisiklin; farmakokinetik özellikleri, in vitro etkinlikleri ve klinik çalışmaları açısından incelenmiştir.

1. Remdesivir ve lopinavir/ritonavirin in vitro sonuçları bu iki ilacın COVID-19 tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir.
2. Klinik çalışmalar bu iki ilacın kullanımını destekleyecek veya reddedecek sağlam kanıtlar sunamamaktadır.
3. COVID-19 tedavisi hastalığın evreleri mutlaka göz önüne alınarak düzenlenmelidir.
4. Doksisiklin özellikle ayaktan tedavide de kullanılacak ucuz ve güvenli bir alternatiftir.
5. COVID-19 tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ilaç olmadığı için tüm öneriler bilimsel bir çalışmanın parçası olarak değerlendirilmelidir.
6. Antiviral etkinlik açısından farklı mekanizmaları kullanan ilaçların birlikte ve erken kullanımı önerilebilir.

ÖNERİLER

***Tedavi akış şeması:

***Önerilen ilaçlar, bir çalışmanın parçası olarak birlikte ve/veya kıyaslanarak kullanılmalıdır. Ev izolasyonunda hidroksiklorokin kullanımı üç günü geçmemeli ve kardiyopulmoner riski olan hastalara verilmemelidir.

Tanımlar: Hafif semptomlu hasta; aşağıdaki parametrelere sahip olmayan, solunum yolu semptomları olan hastadır.

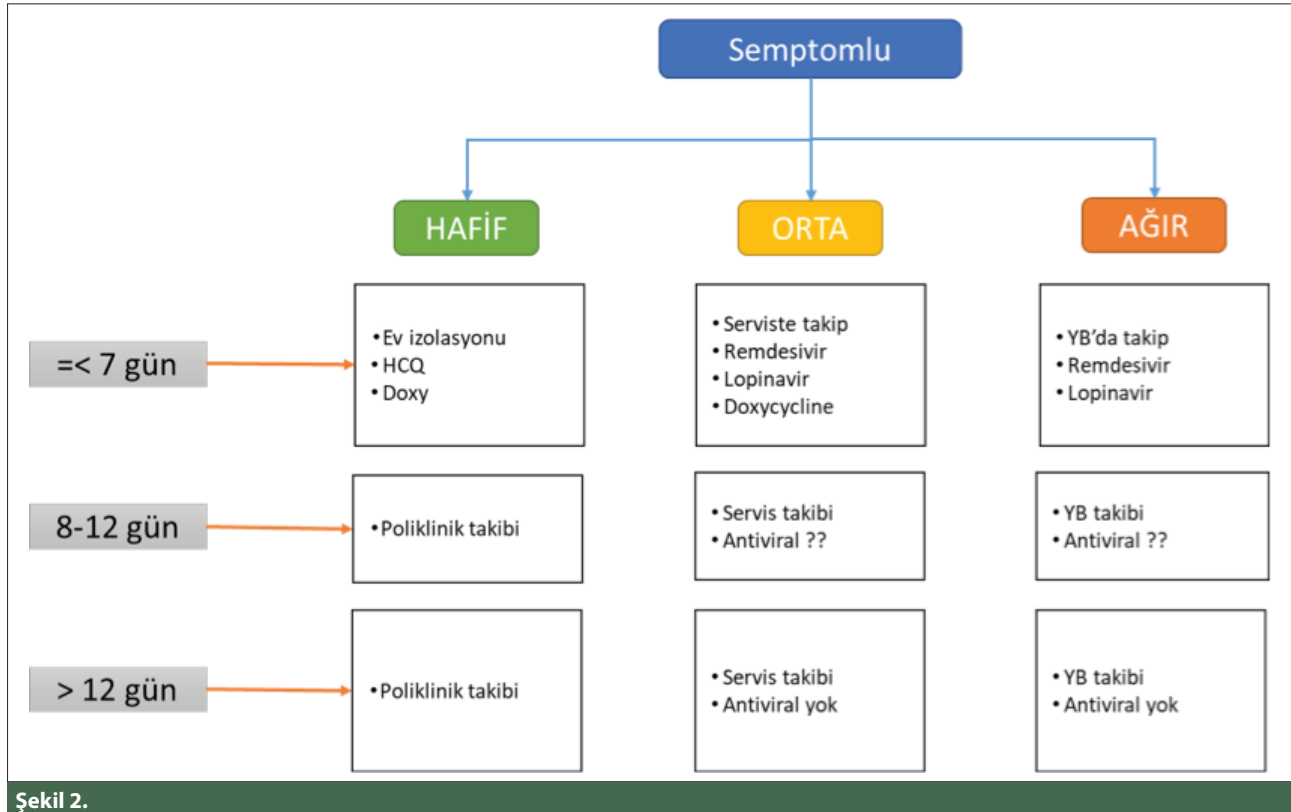
Orta ağırlıkta semptomları olan hasta; aşağıdaki parametrelerden en az birine sahip olan hastadır:

- Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$,
- Oda havasında O_2 saturasyonu ≤ 93 mmHg ve
- Dakika solunum sayısı ≥ 24 olan hasta.

Ağır hasta; yüksek akım oksijen tedavisi veya non-invaziv/invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle yoğun bakımda takibi gerekebilecek olan hastadır.

KAYNAKLAR

1. Hedrick TL, Murray BP, Hagan RS, et al. COVID-19: Clean up on IL-6. Am J Respir Cell Mol Biol 2020;63(4):541-3. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0277LE>
2. Zhu N, Wang W, Liu Z, et al. Morphogenesis and cytopathic effect of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelial cells. Nat Commun 2020;11(1):1-8. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17796-z>
3. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: A pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. Mod Pathol 2020;33(11):2128-38. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>
4. Grosse C, Grosse A, Salzer HJF, et al. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. Cardiovasc Pathol 2020;49. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107263>
5. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. IUBMB Life 2020;72(10):2097-111. <https://doi.org/10.1002/iub.2356>
6. Roden AC, Bois MC, Johnson TF, et al. The Spectrum of histopathologic findings in lungs of patients with fatal Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Infection. Arch Pathol Lab Med 2021;145(1):11-21. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0491-SA>



Şekil 2.

7. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581(7809):465-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
8. Woodland DL. Cell-mediated immunity to respiratory virus infections. *Curr Opin Immunol* 2003;15(4):430-5. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(03\)00067-0](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(03)00067-0)
9. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c Mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol* 2010;84(3):1289-301. <https://doi.org/10.1128/JVI.01281-09>
10. Sauter JL, Baine MK, Butnor KJ, et al. Insights into pathogenesis of fatal COVID-19 pneumonia from histopathology with immunohistochemical and viral RNA studies. *Histopathology* 2020;77(6):915-25. <https://doi.org/10.1111/his.14201>
11. Park JJH, Declodet EH, Rayner CR, et al. Clinical trials of disease stages in COVID 19: Complicated and often misinterpreted. *Lancet Glob Heal* 2020;8(10):e1249-e1250. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30365-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30365-X)
12. Brooke RT, Fahy GM. Reversing immunosenescence for prevention of COVID-19. *Aging (Albany NY)* 2020;12(12):11161-2. <https://doi.org/10.18632/aging.103636>
13. Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, et al. Ebola virus infection: Review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet* 2016;55(8):907-23. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0364-1>
14. Mentré F, Taburet AM, Guedj J, et al. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis* 2015;15(2):150-1. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71047-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71047-3)
15. Sleeman K, Mishin VP, Deyde VM, et al. In vitro antiviral activity of favipiravir (T-705) against drug-resistant influenza and 2009 A(H1N1) viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(6):2517-24. <https://doi.org/10.1128/AAC.01739-09>
16. Lou Y, Liu L, Yao H, et al. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: An exploratory randomized, controlled trial. *Eur J Pharm Sci* 2021;157:105631. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105631>
17. Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020;178(March):3-6. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
18. Schmith VD, Zhou J, Lohmer LRL. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108(4):762-5. <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>
19. De Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(8):4875-84. <https://doi.org/10.1128/AAC.03011-14>
20. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus-a possible reference for Coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020;92(6):556-63. <https://doi.org/10.1002/jmv.25729>
21. Dickinson L, Boffito M, Back D, et al. Sequential population pharmacokinetic modeling of lopinavir and ritonavir in healthy volunteers and assessment of different dosing strategies. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):2775-82. <https://doi.org/10.1128/AAC.00887-10>
22. Thakur A, Tan SPF, Chan JCY. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict the clinical efficacy of the coadministration of lopinavir and ritonavir against SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108(6):1176-84. <https://doi.org/10.1002/cpt.2014>
23. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016;531(7594):381-5. <https://doi.org/10.1038/nature17180>
24. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of remdesivir, an antiviral for treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clin Transl Sci* 2020;13(5):896-906. <https://doi.org/10.1111/cts.12840>
25. Morrisette T, Lodise TP, Scheetz MH, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of hydroxychloroquine and dose selection for COVID-19: Putting the cart before the horse. *Infect Dis Ther* 2020;9(3):561-72. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00325-2>
26. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3):269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
27. Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108(2):253-63. <https://doi.org/10.1002/cpt.1856>
28. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* 2020;26(6):808-9. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>
29. 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;71(15):732-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
30. Gendrot M, Andreani J, Boxberger M, et al. Antimalarial drugs inhibit the replication of SARS-CoV-2: An in vitro evaluation. *Travel Med Infect Dis* 2020;37(April):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101873>
31. Jeon S, Ko M, Lee J, et al. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(7). <https://doi.org/10.1128/AAC.00819-20>
32. Ohashi H, Watashi K, Saso W, et al. Multidrug treatment with nelfinavir and cepharanthine against COVID-19. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.039925>
33. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res* 2020;179(April):104811. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104811>
34. Pruijssers AJ, George AS, Schäfer A, et al. Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. *Cell Rep* 2020;32(3):107940. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107940>
35. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020;178(April):104786. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>
36. Gendrot M, Andreani J, Jardot P, et al. In vitro antiviral activity of doxycycline against SARS-CoV-2. *Molecules* 2020;25(21):1-10. <https://doi.org/10.3390/molecules25215064>

37. Sacramento C, Fintelman-Rodrigues N, Temerozo J, et al. The in vitro antiviral activity of the anti-hepatitis C virus (HCV) drugs daclatasvir and sofosbuvir against SARS-CoV-2. 2020:1-32. <https://doi.org/10.1101/2020.06.15.153411>
38. Le N, Meier C. Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. *bioRxiv Prepr Serv Biol* 2020:1-19.
39. Hopkins J. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). *Coronavirus Resour Cent* 2020.
40. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Med* 2020;17(9):e1003293. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003293>
41. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for COVID-19: Living systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 2020;370.
42. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021;384(6):497-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
43. Wise J, Coombes R. COVID-19: The inside story of the RECOVERY trial. *BMJ* 2020;370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2670>
44. Yokoyama Y, Briasoulis A, Takagi H, et al. Effect of remdesivir on patients with COVID-19: A network meta-analysis of randomized control trials. *Virus Res* 2020;288(August):198137. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198137>
45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
46. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
47. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6(1). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
48. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2030-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926>
49. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: An international collaborative meta-analysis of randomized trials. *MedRxiv* 2020.
50. Horby PW, Mafham M, Bell JL, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020;396(10259):1345-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
51. Li MMH, Aguilar EG, Michailidis E, et al. Characterization of novel splice variants of Zinc Finger Antiviral Protein (ZAP). *J Virol* 2019;93(18):1-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00715-19>
52. Fredeking T, Zavala-Castro J, Gonzalez-Martinez P, et al. Dengue patients treated with doxycycline showed lower mortality associated to a reduction in IL-6 and TNF levels. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2015;10(1):51-8. <https://doi.org/10.2174/1574891X10666150410153839>
53. Cag Y, Icten S, Isik-Goren B, et al. A novel approach to managing COVID-19 patients; results of lopinavir plus doxycycline cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(2):407-11. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04016-1>
54. Yates PA, Newman SA, Oshry LJ, Glassman RH, Leone AM, Reichel E et al. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1-5. <https://doi.org/10.1177/1753466620951053>
55. Alam MM, Mahmud S, Rahman MM, et al. Clinical outcomes of early treatment with doxycycline for 89 high-risk COVID-19 patients in long-term care facilities in New York. *Cureus* 2020;12(8):e9658. <https://doi.org/10.7759/cureus.9658>
56. Rahman MA, Iqbal SA, Islam MA, et al. Comparison of viral clearance between ivermectin with doxycycline and hydroxychloroquine with azithromycin in COVID-19 patients. *J Bangladesh Coll Physicians Surg* 2020:5-9. <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47514>
57. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, et al. A randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID19 patients. 2020:1-19. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>
58. 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. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117(43):202014441. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014441117>
59. Lou Y, Liu L, Yao H, et al. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: An exploratory randomized, controlled trial. *Eur J Pharm Sci* 2021;157:105631. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105631>
60. Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. 2020;64(12):1-9. 61. Camprubí D, Almuedo-Rieraid A, Martí-Soler Id H, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One* 2020;15(11):e0242184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242184>

TEDAVİ-ANTİVİRAL DIŞI TEDAVİ

Koagülopati Yönetimi

Yeşim Taşova¹, Nurettin Erben², Selma Ateş³, Aslıhan Candevir¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

COVID-19, asemptomatik seyirden organ fonksiyon bozukluğuna ve ölüme kadar değişen geniş klinik belirtiler ve sonuçlar ile seyretmektedir. COVID-19'un seyrinde, koagülopati ve venöz tromboemboli (VTE) oldukça sıktır. Pandeminin erken döneminde hastanede yatan hastalarda daha yüksek bir VTE insidansı görülürken, günümüzde daha düşük bir insidansa doğru bir eğilim olmuştur.

Venöz Tromboemboli

SARS-CoV-2, endotel hücrelerini doğrudan etkileyerek hücre hasarına yol açmaktadır. Hastalarda akut solunum yetmezliği ve diğer organ yetmezliklerinin patogeneğinde endotel hasarı ve mikrovasküler enflamasyonun rol oynadığı varsayılmaktadır (1). Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere VTE, COVID-19'u olan hastalarda çok yaygındır ve profilaktik antikoagülan kullanıldığında bile yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının üçte birinde görülür.

Hastanede yatan ve çoğu profilaktik dozda antikoagülan alan 3000'den fazla kişiyi içeren bir çalışmada, çok değişkenli analizde VTE için risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, koroner arter hastalığı, miyokardiyal infarktüs öyküsü ve yüksek D-dimer olduğu gösterilmiştir (2).

COVID-19'da koagülopatinin patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. COVID-19 hastalarında enflamasyon ile ciddi organ hasarı arasında bağlantı vardır. Birincil patoloji, hiyalin membranları da içeren yaygın alveolar hasar ile karakterize akut solunum sıkıntısı sendromudur (ARDS). Hiperkoagülobilite, enflamasyonun önemli bir özelliğidir. Proenflamatuvar sitokinler, anormal pıhtı oluşumunda, trombosit hiperaktivasyonunda önemli bir rol oynarlar ve ayrıca fizyolojik antikoagülan yollarını da etkilerler. COVID-19 hastalarında gerek hasta ilişkili yaş, cinsiyet, hipertansiyon, immobilizasyon gibi faktörler, gerekse pnömoni ilişkili faktörler veya SARS-CoV-2'nin direkt etkisi ile daha yüksek trombotik komplikasyonlar ortaya çıkabilir (3). Hipertansiyon, 18,000'den fazla hastayı içeren geniş bir prospektif çalışmada DVT için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (4). Yaşlı hastalar ile komorbiditeleri olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun ciddi seyretme olasılığı ve tromboz gelişme riski daha yüksektir (5).

SARS-CoV-2, hedef hücrelere girmek için anjiyotensin-2 (ACE2) reseptörünü kullanır. ACE2 reseptörü, ağırlıklı olarak akciğerin

vasküler endotel hücreleri tarafından eksprese edilir, ancak aynı zamanda akciğer dışında, kalp, sinir sistemi, bağırsak, böbrekler, kan damarları ve kaslarda da vardır. Bu da COVID-19 hastalarında gözlemlenen çoklu organ yetmezliklerini açıklayabilir. Anjiyotensin 2 en güçlü vazokonstriktörlerden biridir ve ayrıca doku faktörü ile plazminojen aktivatör inhibitörü l'in ekspresyonunu artırarak hiperkoagülabiteyi artırır. COVID-19'lu hastalarda belirgin şekilde yükselmiş anjiyotensin 2 seviyeleri bildirilmiştir (6).

Şiddetli belirtilerle seyreden COVID-19 hastaların %50'ye varan kısmında koagülopati ilişkili laboratuvar değişiklikleri gösterilmiştir (7). Birçok çalışma, COVID-19'daki yüksek D-dimer değerleri ile hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır. D-dimerdeki artış, COVID-19 hastalarında pıhtılaşma parametrelerindeki en önemli değişikliktir ve protrombin zamanı (PT) veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzamasından daha sık gözlenir (8). Normal olmayan koagülasyon testleri, olumsuz klinik sonuçlarla birlikte olduğundan izlenmesi önemlidir.

Otopsi Çalışmaları

COVID-19'lu 21 bireyin otopsi incelemesinde, birincil ölüm nedeni, eksüdatif yaygın alveolar hasar ve genellikle antikoagülasyon kullanılmasına rağmen mikrotrombüsün eşlik ettiği kılcal tıkanıklık ile solunum yetmezliği olduğu gösterilmiştir. Histolojisi mevcut olan 11 kişiden beşinde alveolar kapillerlerde mikrotrombüs olmak üzere dördünde belirgin PE bulunmuştur. Bu hastaların hepsi antikoagülan kullandığı belirtilmiştir (9).

Almanya'da yapılan COVID-19'lu 12 ardışık kişinin otopsisinde 7/12'sinde (%58) DVT ortaya çıkmıştır ve bunlardan dördünün ölüm nedeni PE kabul edilmiştir. Tüm DVT vakalarında bilateral bacak tutulumu vardı ve hiçbir hastada ölümden önce DVT'dan şüphelenilmediği belirtilmiştir. Hastaların sadece dördü antikoagülan kullandığı görülmüştür (10).

COVID-19'dan ölen yedi kişiden alınan pulmoner örnek patolojisini değerlendiren diğer bir otopsi çalışmasında, ciddi endotelial hasar, mikroanjiyopati ve alveolar kapiller mikrotrombüs ile yaygın tromboz ve artmış anjiyogenez bulunmuştur. Bunların tümü akciğer dokusunda daha belirgin şekilde gözlenmiştir (11).

Bu çalışmalar, obezite, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi komorbiditeleri olan erkeklerde koagülopatinin daha sık olduğunu saptamıştır. Sonraki çalışmalar benzer bulgular göstermiştir (12).

Klinik Çalışmalar

YBÜ hastalarında VTE çalışmaları

Pandeminin başlangıç döneminde yapılan çalışmalarda VTE insidansı oldukça yüksek olarak bulunmuştur. YBÜ’nde şiddetli COVID-19 geçiren 184 ardışık hastanın 25 (%14)’ünde PE, 1’inde DVT ve 2’sinde kateterle ilişkili tromboz bildirmiştir. Yine bu hasta grubunda farklı takip sürelerine göre kümülatif VTE insidansı %27 olarak hesaplanmıştır ve hastaların hepsi standart dozda profilaksi aldığı belirtilmiştir (13). Profilaksi amaçlı düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) alan 150 YBÜ hastasından oluşan bir seride, sürekli renal replasman tedavisi alan 64 hastanın 29 (%43)’unda VTE ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) uygulanan 12 hastanın ikisinde ekstrakorporeal devrede pıhtılaşma bildirilmiştir (14). Pandeminin erken döneminde YBÜ hastalarında yapılan çalışmalarda, genellikle profilaktik antikoagülasyona rağmen hastaların %22-39 oranında VTE saptanmıştır (15-17).

Pandeminin geç döneminde yapılan çalışmalarda daha düşük VTE insidansı görülmüştür. Mekanik ventilasyon uygulanan 637 hastayı içeren bir çalışmada, %7,2 VTE saptanmıştır (18). Şiddetli COVID-19’u olan 829 YBÜ hastasını içeren bir seride VTE %13,6 (PE %6,2 ve DVT %9,4) olarak bulunmuştur (2). Pandeminin sonraki aşamalarında daha düşük VTE insidansının nedeni bilinmemektedir. Zamanla kanıta dayalı iyileştirilmiş tıbbi bakım, virüse veya sonuçta ortaya çıkan enflamasyona yönelik yeni tedavilerin bulunması veya artan antikoagülasyon kullanımını VTE insidansını düşürmüş olabileceği düşünülmüştür.

Servis hastalarında VTE çalışmaları

COVID-19’lu 6500 hastayı içeren bir veritabanı çalışmasında, hastaneye yatan hastalarda yaklaşık %3’lük bir VTE oranı bulunmuştur (18). COVID-19 olan ve serviste yatarak takip edilen 2505 hastada, sadece VTE açısından semptom varsa tetkik yapılmış ise VTE sıklığı %3,6 olarak bildirilmiştir (PE %2,2 ve DVT %2) (2). Hastanede yatan 1240 servis hastasını içeren retrospektif bir çalışmada, pulmoner anjiyografi ile tüm hastalar taranmış ve %8,3 PE saptanmıştır. Çok değişkenli analizde, PE gelişenlerde risk faktörlerinin erkek cinsiyet, yüksek C-reaktif protein ve semptom başlangıcı ile hastaneye yatış arasındaki sürenin uzaması olduğu gösterilmiştir. Antikoagülan kullananlarda, daha düşük PE insidansı görülmüştür (19). Semptomlardan bağımsız olarak tüm hastaları VTE için tarayan çalışmalarda daha yüksek VTE oranları görülmektedir.

Poliklinik hastalarında VTE çalışmaları

Ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında da trombotik olaylar gözlenmektedir. Ancak insidansa ilişkin veriler sınırlıdır. Bir çalışmada acil servise başvuran ve pulmoner anjiyografi ya-

pılan COVID-19 pnömonisi olan 72 poliklinik hastasında %18 oranında PE tespit edilmiştir (20).

Arteriyel Tromboembolizm

COVID-19 hastalarında merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere birçok arteriyel tromboz bildirilmiştir. Servis ve YBÜ’nde yatan 3334 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların %1,6’sında inme ve %8,9’unda miyokard enfarktüsü saptanmıştır (2). İskemik inme insidansı, çeşitli çalışmalarla %2 ile 3,7 arasında bildirilmiştir (13,21).

COVID-19 hastalarında koagülopati yönetimi ile ilgili olarak çok sayıda rehber ve dernek önerileri mevcuttur (22-26). Aşağıdaki öneriler oluşturulurken bu kaynaklardan faydalanılmıştır.

SONUÇLAR

Laboratuvar Değerlendirme

Hastaneye yatırılarak takip edilen COVID-19 hastalarında aşağıdaki tetkikler rutin olarak istenilmelidir.

- Trombosit sayımı dahil tam kan sayımı (CBC)
- Pıhtılaşma parametreleri (PT) ve aPTT)
- Fibrinojen
- D-dimer

İlk sonuca ve değerlerdeki eğilime bağlı olarak günlük veya daha seyrek olarak tekrarlanan testlerin yapılması mantıklıdır. D-dimerin amacı, hastalık şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olmaktır. Bu nedenle, D-dimerin sık (günlük) ölçümleri genellikle hiperkoagülabilité ile ilgili karar vermeye rehberlik etmek için gerekli değildir. Poliklinik hastaları için rutin pıhtılaşma testlerinin istenilmesine gerek yoktur. VTE lehine semptom veya bulgular olursa, yatan hastalara benzer şekilde tetkikler istenir. Hiperkoagülabilité laboratuvar bulguları

- Yüksek D-dimer
- Yüksek fibrinojen
- Normal veya hafif uzamış PT ve aPTT
- Hafif trombositopeni veya trombositoz veya normal trombosit sayısı

DVT şüphesi olan kişiler ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. COVID-19 hastalarında normal bir D-dimer değeri, genellikle PE tanısını dışlamak için yeterlidir. Açıklanamayan hipotansiyon, taşikardi, kötüleşen solunum yetmezliği veya tromboz için diğer risk faktörlerine bağlı olarak PE şüphesi olan hastalarda, tanıyı doğrulamak için pulmoner anjiyografi tercih edilmelidir (23).

Yatan Hastada VTE Profilaksisi

COVID-19 ile hastaneye yatırılan 2773 kişiden oluşan retrospektif bir seride, 786 (%28) hasta antikoagülan almış ve bu hastalarda sağkalım antikoagülan almayanlara göre %71’e karşı %37 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada entübe edilen hastalar kohortun yaklaşık %14’ünü temsil ettiği bildirilmiştir ve bu

grupta antikoagülan alanlarda daha iyi sağkalım saptanmıştır. Antikoagülan alan hastaların %3'ünde ve antikoagülan almayanların %2'sinde kanama meydana geldiği bildirilmiştir (27). Şiddetli COVID-19'u olan 449 kişiden oluşan retrospektif bir çalışmada, enoksaparin (günde bir kez 40 ila 60 mg), özellikle yüksek D-dimer değerine sahip olanlarda profilaksisiz gruba kıyasla daha iyi sağkalım görülmüştür. Daha yüksek D-dimer değerlerine sahip olanlarda daha yararlı bulunmuştur (28).

VTE profilaksisi, antikoagülasyon için bir kontrendikasyon olmadıkça, COVID-19 ile hastanede yatantüm hastalara verilmelidir. Hastanede yatan tüm hastalar, profilaksi için DMAH almalıdırlar. DMAH yoksa yerine heparin verilmelidir. DMAH'in standart heparine tercih edilmesinin nedeni, daha nadir trombositopeni yapması ve daha seyrek enjeksiyon gerektirmesidir. DMAH ve heparin subkutan (sc) olarak uygulanmalıdır. Profilakside oral antikoagülan rutin önerilmemektedir.

Profilakside DMAH olarak enoksaparin 40 mg/gün sc olarak önerilmektedir. Vücut ağırlığına, böbrek yetmezliği ve hastalığın şiddetine göre doz ayarlanması önerilmektedir.

Böbrek yetmezliğine göre

CrCl > 30 mL/dak enoksaparin 40 mg/gün sc

CrCl < 30 mL/dak ise standart heparin önerilir. 5000 IU sc 3x1

Klinik tablonun ağırlığına göre enoksaparin 40 mg = 4000 IU/O,4 mL

Hafif klinik COVID-19 enoksaparin 40 mg 1x1 sc

Ağır klinik COVID-19 enoksaparin 40 mg 2x1sc, veya standart heparin 7500 U 3x1 Vücut kitle indeksine (VKİ) göre

VKİ < 40 kg/m²; enoksaparin 40 mg/gün sc VKİ > 40 kg/m² Enoksaparin 40 mg 2x1/gün sc

Gebelik ve Emzirme Döneminde Tromboemboli Profilaksisi

Şiddetli COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan gebe hastalarda bir kontrendikasyon yoksa profilaktikdozda antikoagülan verilmesi önerilir. COVID-19 tanısından önce gebelik sırasında antitrombotik tedavi alan hastalarda, bu tedaviye devam edilmelidir. Gebe hastalara hastaneden taburcu olduktan sonra rutin VTE profilaksisi önerilmemektedir. COVID-19'u gebe hastalarda, doğum sancıları ve doğum sırasında antikoagülasyon tedavisi kullanımı, gebelikte antikoagülasyon gerektiren diğer gebe hastalardakine benzer şekilde yönetilmelidir.

Standart heparin, DMAH ve varfarin anne sütüne geçmez ve yenidoğanda antikoagülan etkiye neden olmaz; bu nedenle, VTE profilaksisi veya tedavisi gerektiren COVID-19'u olan emziren annelerde kullanılabilirler. Bunun aksine, doğrudan etkili oral antikoagülanlar, güvenlik verileri eksikliğinden dolayı rutin olarak önerilmemektedir.

Taburculuk Sonrası Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Hastaneden taburcu olduktan sonra, COVID-19 hastalarına rutin VTE profilaksisi önerilmemektedir. Ancak yüksek VTE

Tablo 1. Modifiye "International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism" (IMPROVE) skorlama testi

VTE risk faktörü	VTE risk skoru
VTE öyküsü	3
Bilinen trombofili	2
Alt ekstremitte felci veya parezi	2
Kanser öyküsü	2
YBÜ'de veya koroner YBÜ'de kalma	1
1 günden uzun sürecek tam immobilizasyon	1
Yaş ≥ 60	1

riskli hastalar için taburculuk sonrası profilaksinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Yüksek VTE riskli hastaları belirlemek için Modifiye International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) skorlama testi kullanılabilir. (Tablo 1) Modifiye IMPROVE VTE risk skoru ≥ 4 ise veya modifiye IMPROVE VTE risk skoru ≥ 2 ve D-dimer seviyesi normalin üst sınırının iki katı olan hastalar, yüksek VTE riskli hasta olarak değerlendirilir.

Yüksek VTE riskli hastalarda taburculuk sonrası profilaksi için oral direkt faktör Xa inhibitörü rivaroksaban 10 mg, 31-39 gün veya betriksaban 40 mg, 35-42 gün verilebilir ya da subkutan enjeksiyon olarak enoksaparin 40 mg, 14-30 gün tercih edilebilir.

Tedavi Dozunda Antikoagülasyon

Tam doz antikoagülasyon kullanma endikasyonu tartışmalıdır ve kapsamlı bir klinik değerlendirmeye dayanmalıdır. D-dimer gibi laboratuvar değeri değişikliklerine dayanarak antikoagülasyonda değişiklik yapılması önerilmez. Tedavi dozu antikoagülasyon, enoksaparin 1 mg/kg, her 12 saatte bir verilmelidir.

Kanıtlanmış veya kuvvetli şüpheli VTE; örneğin çok yüksek olasılıkla tromboembolik komplikasyon durumu var ancak görüntüleme yapılamadığında ve vasküler kateterlerde pıhtılaşma görüldüğünde verilebilir.

Antikoagülan Tedavi veya Profilaksinin Sonlandırılması

Hastada aktif kanama geliştiğinde antikoagülan tedavi ve profilaksi sonlandırılmalıdır. Yine kanama riskinin arttığı, trombosit sayısının 25,000/mm³ altına veya fibrinojen değerinin 0,5 g/L altına düştüğünde profilaksi durdurulmalıdır. Antikoagülan tedavi alanlarda tedaviyi kesmek için bu sınır değerler trombosit sayısı 30,000-50,000/mm³ altına veya fibrinojenin 1 g/L'nin altına düşmesidir.

Trombolitik Tedavi

Aşağıdaki kanıtlı durumlar dışında trombolitik tedavi önerilmemektedir.

- EKG'de ST elevasyonu ile miyokard infarktüsü
- Akut iskemik inme
- Hemodinami bozulmasına (sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya obstruktif şok kliniği) yolaçan massif PE

Kardiyak Hastalık Nedeniyle Antikoagülan Alanlarda Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Daha önceden atriyal fibrilasyon, prostetik kalp kapağı nedeni ile oral antikoagülan kullanılmakta olan hastalarda profilakside, ilaç etkileşimi yok ise oral antikoagülan tedavi değiştirilmez. İlaç etkileşimi var ise DMAH'e geçilir. Daha önceden heparin ilişkili trombositopeni (HİT) ve HİT ilişkili tromboz öyküsü olan hastalarda antikoagülan profilaksi için fondaparinux 2,5 mg sc 1x1 verilir.

DNase I (Dornase alfa)

İnsan DNase I enziminin rekombinant formu olan dornaz alfa, kistik fibroz hastalarının yüksek viskoz mukuslarında nekrotik nötrofillerden salınan çok miktarda DNA fragmanları, histonlar, mikrobisidal proteinler ve oksidan enzimler içeren nötrofil hücre dışı yapıları parçalara ayırarak mukolitik görevi görür. İlaçın klinik kullanımı, kistik fibrozlu bireylerde hava yolu mukusunun viskozitesini ve miktarını azaltarak mukosiliyer klirensi iyileştirmektir (29). Dornase alfa, yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olan kistik fibrozlu kişilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç, insanlarda ve farelerde mukus tıkaç temizliği ve hızlı iyileşme sağladığından dolayı ARDS hastalarında endikasyon dışı kullanılmıştır. SARS-CoV-2 kaynaklı ARDS gelişen hastalarda aerosolize intra-trakeal dornaz alfa uygulamasının etkinliği ve güvenliği ilişkili randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir (30). Ülkemizde devam eden bir çalışmanın erken sonucu olarak dornase alfanın tedaviye eklenmesi ile COVID-19 olan üç kişinin iyileştiği bildirilmiştir (31). Mekanik ventilasyon uygulanan COVID-19 hastalarında uygulanan nebulize endotrakeal dornase alfa etkinliği ile ilgili vaka serileri olmakla birlikte randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020;41(32):3038-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
- Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA* 2020;324(8):799-801. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
- 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 internal medicine*. 2020;180(7):934-43. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Holst AG, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2010;121(17):1896-903. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.921460>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Skurk T, Lee YM, Hauner H. Angiotensin II and its metabolites stimulate PAI-1 protein release from human adipocytes in primary culture. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*. 2001;37(5):1336-40. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.37.5.1336>
- 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(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- 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(4):844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- 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;77(2):198-209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>
- Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173(4):268-77. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383(2):120-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: Results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med* 2020;173(5):350-61. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>
- 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;191:145-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1089-98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(6):1421-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020;142(2):184-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- Hill JB, Garcia D, Crowther M, et al. Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: A retrospective study. *Blood Adv* 2020;4(21):5373-7. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003083>
- Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020;41(32):3058-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa500>
- Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, et al. Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department. *Eur Radiol* 2020;30(11):6170-7. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06977-5>
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>

22. 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. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
23. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
24. Baumann Kreuziger LLA, Garcia D, Cuker A, et al. The American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions 2020. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
25. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with Coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2020;158(3):1143-63. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
26. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14929>
27. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(1):122-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
28. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe Coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
29. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, et al. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD001127. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub3>
30. Earhart AP, Holliday ZM, Hofmann HV, et al. Consideration of dornase alfa for the treatment of severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *New microbes and new infections*. 2020;35:100689. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100689>
31. Okur HK, Yalcin K, Tastan C, et al. Preliminary report of in vitro and in vivo effectiveness of dornase alfa on SARS-CoV-2 infection. *New microbes and new infections*. 2020;37:100756. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100756>

TEDAVİ-ANTİVİRAL DIŞI TEDAVİ

Konvelasan Plazma

Yeşim Taşova¹, Nurettin Erben², Selma Ateş³, Aslıhan Candevir¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Konvelasan plazma (CP) tedavisi ile bağışıklık, muhtemelen viral nötralizasyon ve/veya diğer mekanizmaların sonucu olarak enfeksiyondan kurtulmayı önleyebilir veya buna katkıda bulunabilir (1-7). Diğer viral hastalıkların tedavisinde de konvelasan plazma tedavisi başarı ile kullanılmıştır (8,9).

SARS-CoV-1 enfeksiyonu olan hastalarda CP kullanımının mortaliteyi düşürdüğü ve yatış süresini kısalttığı bildirilmiştir (6,10,11). Mevcut pandemide, COVID-19'dan iyileşen bireylerden elde edilen Konvelasan plazma, orta ila şiddetli enfeksiyon da 75,000'den fazla hastada kullanılmıştır. FDA en az 1: 160'lık nötrale edici antikor titresinin olmasını önermekle birlikte, bu tür tahliller yaygın olarak kullanılmadığı için genişletilmiş erişim programında kullanılan plazmadaki titreler genellikle infüzyondan önce değerlendirilmemiştir. IgG ELISA titre cut off değeri $\geq 1: 320$ olan plazmayı kullanan birçok prospektif klinik çalışma devam etmektedir. Bu seviyedeki titreler, bağışçıların yaklaşık %80'inde görülmektedir (12). Antikora bağlı hücrel sitotoksikite ve fagositoz da rol oynasa da, öne sürülen baskın koruyucu mekanizmanın patojen nötralizasyonu olduğu düşünülmektedir. Mevcut pandemide, COVID-19'dan iyileşen bireylerden elde edilen CP, genişletilmiş bir erişim programının bir parçası olarak orta ila şiddetli enfeksiyonu olan 75,000'den fazla hastada kullanılmıştır (13). ELISA IgG titresi $-1: 1,350$ olduğunda $-1: 160$ nötrale edici antikor titresi elde etme olasılığı en yüksektir (%80 veya daha fazla).

Geçmiş deneyimlere ve ortaya çıkan verilere dayanarak, etkinliğin, CP'nin hastalığın erken evrelerinde ve özellikle hastalar kritik bir şekilde hastalanmadan önce verildiğinde en iyi olması beklenir (14,15). Konvelasan plazma genişletilmiş erişim programının analizi, tanıdan sonraki ilk üç günde CP verildiğinde en fazla yararın, görüldüğünü göstermektedir (13). 23 Ağustos 2020'de FDA, hastanede yatan hastalarda COVID-19'un tedavisi için konvelasan plazması için EUA yayınladı (16).

Piechotta V, arkadaşlarının çalışmasında Cochrane sistematik incelemesi: Konvelasan plazmayı değerlendiren 1 RCT, 3 kontrollü randomize olmayan müdahale çalışmaları [NRSI'ler], 16 kontrollü olmayan NRSI'ler olmak üzere, yayınlanmış 20 çalışmanın analizinde, COVID-19 tanısı alan toplam 5443 olgunun total 5211'i COVID-19 CP almıştır, bu tedavi yaklaşımının etkinliği ve güvenliği konusunda çok düşük bir güven bulunmuştur. Çalışma sonucunda hastaneden taburcu olurken tüm nedenle-

re bağlı mortalite üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığından [risk oranı (RR) 0,89, %95 güven aralığı (CI) 0,61 ila 1,31; çok düşük kesinlikte kanıt], CP'nin ölüme kadar geçen zamanı uzatıp uzatmayacağından [RCT= tehlike oranı (HR) 0,74, %95 CI 0,30 ila 1,82; kontrollü NRSI= HR 0,46, %95 CI 0,22 ila 0,96; çok düşük kesinlik kanıtı], CP'nin yedi günde klinik semptomların iyileşmesi üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığından emin olunamamıştır (RCT: RR= 0,98, 95 %CI= 0,30 ila 3,19), 14 gün (RCT: RR= 1,85, %95 CI= 0,91 ila 3,77; kontrollü NRSI= RR= 1,08, %95 CI 0,91 ila 1,29) ve 28 gün (RCT: RR= 1,20, %95 CI= 0,80 ila 1,81); çok düşük kesinlikte kanıt (17).

ABD'deki Mayo Clinic genişletilmiş erişim protokolünün geriye dönük 4330 hastadan oluşan alt kümenin FDA analizi, yüksek titre CP alan hastalar ve düşük alanlar arasında yedi günlük mortalitede hiçbir fark olmadığını gösterdi. Alt grup analizi, yüksek titreli plazma alan entübe edilmemiş hastalarda düşük titreli CP alanlara kıyasla yedi günlük mortalitede iyileşme olduğunu göstermiştir (sırasıyla %11'e karşı %14). Post-hoc analizi 80 yaşın altında olan ve COVID-19 tanısından sonraki 72 saat içinde plazma ile transfüzyon yapılan entübe edilmemiş hastalar, yüksek titreli plazma alan hastalar ile düşük titreli plazması alan hastalar arasında yedi günlük mortalitede azalma olduğunu göstermiştir (6,3 %11,3'e kıyasla). Üç bin seksen iki hastadan oluşan bir başka alt grubun analizi ise; yüksek titreli CP alan hastalar ile düşük titreli CP alan hastalar arasında 30 günlük mortalitede hiçbir fark olmadığını gösterdi; Bununla birlikte, FDA analizine benzer şekilde, post-hoc alt grup analizleri, 80 yaşından küçük entübe olmayan hastalarda COVID-19 tanısından sonraki üç gün içinde yüksek titreli konvelans plazmasının bir yararı olduğunu gösterdi (18).

Kırk çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde. CP tedavisinin, düşük advers olay insidansı ile mortalite riskini azaltabileceğini, antikor üretimini teşvik edebileceğini, viral yükte bir azalmaya yol açabileceğini ve hastalığın seyrini kısaltabileceğini bulmuştur. On beş kontrollü çalışmanın meta-analizi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CP ile tedavi edilen grupta önemli ölçüde daha düşük bir ölüm oranı olduğunu göstermiştir (hazırlanmış OR= 0,32; %95 CI= 0,19-0,52; $p < 0,001$, I²= %54) Çalışmalar çoğunlukla düşük veya çok düşük kalitede olup, orta veya yüksek önyargı riski vardır. Klinik ve metodolojik heterojenliğin kaynakları belirlendi. Heterojenliğin dışlanması, sonuç-

ların kararlı olduğunu gösterdi. SP tedavisinin bazı iyileştirici etkisi vardır ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde iyi tolere edilir. COVID-19 için potansiyel olarak etkili bir tedavidir (19).

Joyner ve arkadaşlarının; hakem tarafından değerlendirilmeyen Ciddi veya yaşamı tehdit eden COVID-19'u olan hastanede yatan erişkinlerde Konvelasan plazmayı değerlendiren 12 çalışma (üç RCT, beş eşleştirilmiş kontrol, dört vaka) serisinde toplam 804 COVID-19 hasta verileri değerlendirilmiştir. Bu terapötik yaklaşımın etkinliğini destekleyen kanıtlar bulunmuştur. Standart tedavi alan hastalara kıyasla CP transfüzyonu yapılan COVID-19 hastalarında ölüm riski önemli ölçüde azalmıştır (OR= 0,43, $p < 0,001$) (13). Konvelasan plazma genişletilmiş erişim programının bir analizinde, daha yüksek antikor seviyeleri içeren CP alan hastalarda daha düşük konsantrasyonlarda nötralize edici antikorlar alanlara kıyasla, mortalitede azalma saptanmıştır (13).

Bikash Ranjan ve arkadaşlarının toplam 474 hastanın değerlendirildiği altı çalışmada (iki RCT ve dört gözlemsel çalışma), tüm nedenlere bağlı mortalite için toplam birleştirilmiş RR 0,61 idi (%95 CI= 0,37 ila 0,99, $p = 0,04$). Yalnızca RCT'ler ve yalnızca tüm nedenlere bağlı ölüm için gözlemsel çalışmalar, sırasıyla 0,60 (%95 CI= 0,33 ila 1,10, $p = 0,10$) ve 0,48 (%95 CI: 0,17 ila 1,36, $p = 0,17$) havuzlanmış RR göstermiştir. Çalışmalarda randomizasyon süreci ve karıştırıcı nedeniyle yanlılık riski vardı. Duyarlılık analizi yalnızca gözlemsel çalışmalar için yapılmıştır. Yedinci günde klinik iyileştirme ve yedinci günde viral saptama için toplam birleştirilmiş RR 1,12 (%95 CI= 0,96 ila 1,31, $p = 0,16$) ve 0,19 (%95 CI= 0,09 ila 0,60, $p < 0,0001$) idi (20).

Talaie ve arkadaşlarının çalışmasında 6793 makale arasından kriterleri sağlayan 45 makale değerlendirilmiştir. Bunlardan 3263 hastayı içeren 26 makale kantitatif analize dahil edildi. Anti-COVID-19 müdahaleleri klinik iyileşmeyi önemli ölçüde artırabildiği (RR 1,17, %95 CI 1,08-1,27; $I^2 = \%49,8$) ve ölüm oranını azaltabildiği (RR 0,58, %95 CI 0,35-0,95; $I^2 = \%74,8$) ve CP tedavisinin (RR 1,41, %95 CI 1,01-1,98; $I^2 = \%66,6$) klinik iyileşme üzerinde önemli yararlı etkilere sahip olduğu saptandı (21).

ABD'de (Liu ve arkadaşları) retrospektif kontrollü çalışması 39 hayatı tehdit eden ciddi COVID-19 yetişkin hastada, ABO uyumlu SARS-CoV-2 anti-spike antikor titresi 1: 320 veya daha yüksek olan donörlerden elde edilen COVID-19 plazması iki ünite yaklaşık 500 mL 1-2 saat içinde verilmiş transfüzyon sonrası 14. güne kadar stabil ve kontrol grubuna göre daha olasıdır (olasılık oranı= 0,86); Genel olarak, sağkalım CP grubundaki hastalarda kontrol grubuna kıyasla iyileşmiştir; ortak değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra, veriler CP alan entübe edilmemiş hastalarda (tehlike oranı= 0,19) sağkalımda önemli bir iyileşme olduğunu göstermektedir, ancak küçük entübe hasta kohortunda değildir (tehlike oranı= 1,24). Alt grup analizleri, entübe edilmemiş hastalar arasında, hastalık seyrinde daha erken tedavi görenlerde ve terapötik antikoagülasyon alan hastalarda CP'nin hayatta kalma yararına işaret etti. CP alan hastalarda transfüzyonla ilişkili önemli bir morbidite veya mortalite gözlenmedi (15).

Joyner ve arkadaşları, prospective şiddetli veya yaşamı tehdit eden, progresyon riski olan veya olduğu düşünülen, laboratuvarla doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan 35,322 yetişkinin ABD FDA Genişletilmiş Erişim Programı (NCT04338360 ile) analizi COVID-19 teşhisinin üç günü içinde CP ile transfüzyon yapılan hastalarda yedi ve 30 günlük ölüm oranlarının önemli ölçüde azaldığını öngörmektedir. COVID-19 tanısından sonraki üç gün içinde CP ile tedavi edilen hastalar ile COVID-19 tanısından dört veya daha fazla gün sonra CP alan hastalar karşılaştırıldığında, yedi günlük kaba mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir (%8,7'ye karşı %11,9). Otuz günlük mortalite oranı için de benzer bulgular gözlemlendi (%21,6'ya karşı %26,7). Daha yüksek IgG antikor seviyeleri (>18,45 sinyal-kesme [S/Co] oranı) içeren CP alan hastalarda yedi ve 30 günlük mortalite oranında da bir azalma gözlenmiştir. Bu Genişletilmiş Erişim Programına katılan 20,000 yetişkinde temel güvenlik göstergelerinin analizi, COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda konvelasan plazmanın IV transfüzyonunun güvenli olduğunu göstermektedir. Transfüzyondan sonraki ilk dört saat içinde 146 ciddi advers olaylar [yani, transfüzyonla ilişkili aşırı dolaşım, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), şiddetli alerjik transfüzyon reaksiyonu] bildirilmiştir. (tüm transfüzyonların insidansı < %1, %0,3'lük bir ölüm oranı ile); bununla birlikte, tedavi eden klinisyen tarafından sadece 146 ciddi yan etkiden 13 CP ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Transfüzyondan sonraki yedi gün içinde, 1136 başka ciddi advers olay bildirilmiştir (örn. tromboembolik veya trombotik olay, IV vazopresör gerektiren sürekli hipotansif olay, kardiyak etkinlik); bununla birlikte, tromboembolik veya trombotik komplikasyonların 55/87 ve kardiyak olayın 569/643 CP transfüzyonu ile ilgili olmadığı sonucuna varıldı (22).

Agarwal ve arkadaşlarının Hindistan'da açık uçlu randomize, kontrollü PLACID çalışmasında COVID-19 ile hastaneye yatırılan 464 orta derecede yetişkin hastanın değerlendirilmesinden elde edilen ön (hakemli olmayan) verilere göre CP (mL'lik 2 transfüzyon) artı standart bakım ile tedavi edilen hastalar, tek başına standart bakım ile karşılaştırıldığında 28 günlük mortalite oranında ya da hastalık progresyonunda anlamlı bir fark saptanmamıştır (34). hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilen plazma tedavisinde yan etkiler arasında lokal infüzyon bölgesi reaksiyonu, üşüme, bulantı, bradikardi, baş dönmesi, ateş, taşikardi, dispne ve IV kateter tıkanıklığı bulunmaktadır (23).

Gharbharan ve arkadaşlarının Hollanda'da açık uçlu, randomize, kontrollü çalışması (ConCOVID çalışması) ile COVID-19 tanısı ile hastanede yatan 86 yetişkinden oluşan bir çalışmadan elde edilen ön veriler değerlendirildiğinde, Çalışma kolları arasında 15. günde mortalite ($p = 0,95$), hastanede kalış süresi ($p = 0,68$) veya hastalık şiddeti ($p = 0,58$) açısından hiçbir farklılık gözlenmedi. (SARS-CoV-2 plak azaltma nötralizasyon testiyle belirlendiği üzere 1: 80 anti- SARS-CoV-2 nötralize edici antikor titreleri içeren 300 mL CP), Anti-SARS-CoV-2 antikorları, çalışmanın başlangıcından başlangıçta 10 gün boyunca semptomatik olan 53/66 hastada tespit edilmiştir. Donörlerle karşılaştırıldığında nötralizan antikorlar ise 44/56 (79%) ünde tesbit edilmiş ortalama titresi (1:160). Bu bulgular, çalışma popülasyon-

yonunda konvelasan plazmanın potansiyel faydası hakkında endişeler uyandırdı ve çalışma sonlandırıldı (24). (SARS-CoV-2 plak azaltma nötralizasyon testiyle belirlendiği üzere 1: 80 anti-SARS-CoV-2 nötrale edici antikor titreleri içeren 300 mL iyileşme plazma), Anti-SARS-CoV-2 antikorları, çalışmanın başlangıcından başlangıçta 10 gün boyunca semptomatik olan 53/66 hastada tespit edilmiştir. Nötralizan antikorlar ise 44/56 (79%) ünde tespit edilmiş donörlerle karşılaştırıldığında ortalama titresi (1:160). Bu bulgular, çalışma popülasyonunda konvelasan plazmanın potansiyel faydası hakkında endişeler uyandırdı ve çalışma sonlandırıldı (24).

Li ve arkadaşlarının, Çin'de açık uçlu, randomize, kontrollü ciddi veya yaşamı tehdit eden COVID-19'u olan 103 yetişkinde yapılan Hastalara Yalnızca SARS-CoV-2 viral spike-reseptör bağlanma alanına özgü IgG titresi en az 1: 640 olan plazma uygulandı. Semptom başlangıcından çalışma randomizasyonuna kadar geçen medyan süre, tedavi grubunda 27 gün ve kontrol grubunda 30 gün idi. Wuhan'da COVID-19 insidansının azalması nedeniyle, çalışma planlanan 200 hastadan 103'ü kaydedildikten sonra erken sonlandırıldı. 28 gün içinde klinik iyileşmeye kadar geçen sürede tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (HR 1,40; %95 CI, 0,79-2,49; p= 0,26). (14,25)

Salazar ve arkadaşlarının ABD'deki kontrolsüz vaka serilerinde ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden COVID-19 hastalığı olan 316 yetişkin, birçok başka tedaviye (örneğin, antiviraller, anti-enflamatuvar maddeler) ek olarak konvelasan plazması (bir veya iki ünite) aldı. Bir ara analiz sırasında, transfüzyondan 28 gün sonra ulaşılan 136 CP alıcısının sonuçları, kabulden 28 gün sonra eğilim skoruna uygun iki grup kontrol ile karşılaştırıldı. Bu veriler, özellikle yüksek titreli CP (yani, anti-spike protein reseptörü bağlanma alanı titresi ≥ 1 ile erken transfüzyon yapılan hastalarda (yani, yatıştan sonraki 72 saat içinde) konvelasan plazmanın yararına doğru bir eğilim olduğunu göstermektedir (26,27).

Arjantin'de 215 hastanede COVID-19 teşhisi konulan ve pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan yetişkinlerin retrospektif çalışması (Salazar ve diğerleri; hakemli olmayan) bu tür hastalarda iyileşen plazmanın klinik yararını ortaya koymuştur; iyileşen plazma alıcılarında iyileşme yüzdesi plazma almayanlara kıyasla 28 günlük düzeltilmemiş mortalitede önemli bir azalma gözlenmiştir (%38'e karşı 25,5) (28).

Çin'de kontrolsüz pilot çalışma (Duan ve diğerleri) Şiddetli COVID-19'u olan 10 yetişkin, tek bir COVID-19 konvelasan plazma (SARS-CoV2 nötrale edici antikor titreleri 1: 640 veya daha büyük) standart bakımla aldı; tüm hastalar antiviral tedavi (örneğin umifenovir [Arbidol®], ribavirin, oseltamivir, peramivir, interferon α) aldı ve 6 hasta ayrıca metilprednizolon aldı. Semptomların başlangıcından konvelasan plazmanın transfüzyonuna kadar Medyan süre 16,5 gündü. COVID-19 semptomları (ateş, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı) transfüzyondan sonraki 1-3 gün içinde tüm hastalarda düzeldi ve tüm hastalarda akciğer lezyonlarında radyolojik iyileşme görüldü. Nötrale edici antikor titreleri 5 hastada transfüzyondan sonra yükseldi, ancak 4 hastada aynı kaldı. Transfüzyondan önce,

SARS-CoV- 2 RNA için RT-PCR testleri yedi hastada pozitif. Üç hastada hastada negatif; Transfüzyondan sonra, SARS-CoV-2 RNA ikinci günde üç hastada, üçüncü günde üç hastada ve altıncı günde bir hastada tespit edilemedi (29).

İbrahim ve arkadaşlarının açık uçlu, tek kollu, faz 2 çalışması CP alan ciddi şekilde hasta olanlarda kritik hastalara göre mortalite oranlarında (sırasıyla %13'e karşı %55) ve hastanede kalış süresinde (sırasıyla 15,4'e karşı 33 gün) önemli bir azalma bulmuştur. Ciddi derecede hasta hastalar, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) kanıtı olmaksızın yüksek akımlı oksijen takviyesi alırken, hastaneye kabulünden yaklaşık 4,6 gün sonra ve semptom başlangıcından 12,6 gün sonra CP almıştır. Kritik olan hastalar, hastaneye kabulünden yaklaşık 16,4 gün sonra ve ARDS geliştikten sonra semptom başlangıcından 23,1 gün sonra CP aldı; bu hastalar aynı zamanda, iyileşmiş plazma transfüzyonundan ortalama 10,6 gün önce ventilasyon desteği alıyordu. Şiddetli hastalığı olan bir hastada konvelasan plazma transfüzyonundan sonraki iki saat içinde geçici transfüzyon reaksiyonu (ateş ve hematüri) gözlenmiştir (30).

Şili'de Balcells ve arkadaşlarının yaptığı iki uçlu açık randomize, kontrollü çalışmasında hastalığın ilerlemesi için risk faktörleri olan ve mekanik ventilasyon olmaksızın COVID-19 semptom başlangıcından yedi gün sonra hastaneye yatırılan 58 yetişkinin değerlendirilmesinden elde edilen ön veriler anlamlı bulunmadı. Hastaneye yatıştan hemen sonra CP (200 mL'ye kadar iki transfüzyon) alan hastalarda ölüm, mekanik ventilasyon veya hastaneye uzun süreli yatış (> 14 gün) ile karşılaştırıldığında, plazma alanlarda klinik kötüleşmede iyileşme gözlemlendi. İki hastada CP transfüzyonundan sonraki altı saat içinde ciddi solunum bozukluğu gelişti ve olası transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) tip II olarak kategorize edildi (31).

Madariaga ve arkadaşlarının açık uçlu, prospektif çalışmasında Bir grup COVID19 CP donöründeki klinik ve serolojik parametreler ile 103 CP alıcılarındaki antikor tepkileri arasındaki ilişki değerlendirildi. SARS-CoV-2 anti-reseptör bağlanma alanı (anti-RBD) ve anti-spike antikor titreleri, sırasıyla 0 ila 1: 3892 ve 0 ila 1: 3289; plazma donörlerinde ortalama COVID-19 semptom süresi 11,9 gündü ve semptom başlangıcı ile iyileşme dönemi plazma bağıışı arasındaki ortalama aralık 45,1 gündü; Donörlerde daha yüksek antikor titrelerinin belirleyicileri arasında ileri yaş, ateş, miyalji yokluğu, yorgunluk, ABO kan grubu ve daha önce hastaneye yatış yer alıyordu. Bu çalışmada, ciddi veya yaşamı tehdit eden COVID-19'u olan hastanede yatan 10 yetişkin, bir veya iki ünite (dört saat boyunca IV uygulanan ünite başına yaklaşık 300 mL) ABO uyumlu COVID-19 konvelasan plazması ünitelerde SARS-CoV-2 anti-semptom başlangıcından sonraki 21 gün içinde 1:73 ila 1: 3892'lik RBD antikor titreleri ve 1:69 ila 1: 2921'lik anti-spike antikor titreleri ve bu hastaların %80'inde SARS-CoV-2 anti-spike'da önemli bir artış vardı ve anti-RBD antikor titresi transfüzyon sonrası üçüncü güne kadar ve klinik iyileşmeden sonra taburcu edildi; CP alıcılarındaki antikor titreleri, donör antikor titresinden bağımsızdı. SARS-CoV-2 antikor titreleri dört CP alıcıda 14. güne kadar artmaya devam etti; bununla birlikte, hastalığın 20-21. gününde CP alan ve 0. günde 1:

13,833'e kadar SARS-CoV-2 anti-diken antikor titrelerine sahip olan ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) alan iki ağır hasta hastada CP aldıktan sonra antikor titresinde azalma oldu. Konvelasan plazma alıcılarından hiçbirisi, transfüzyonla ilişkili toksisite veya plazma transfüzyonuyla ilişkili hastalık durumunun klinik olarak kötüleşme yaşamamıştır. Bu çalışmada yüksek riskli bireylerde CP transfüzyonu güvenli olmuştur (yani, bağışıklık sistemi baskılanmış, son dönem böbrek hastalığı) (32).

Rogers ve diğerlerinin hakem tarafından değerlendirilmemiş Retrospektif kohort çalışmasında, CP alan hastalarda semptom başlangıcından sonra medyan yedi gün içinde hastaneden taburcu olma; bununla birlikte, alt grup analizi, 65 yaş ve üzeri CP alıcıları arasında hastaneden taburcu olma oranının önemli ölçüde arttığını göstermiştir (33).

Başka bir retrospektif kohort çalışmasında Yoon ve arkadaşları bir New York tıp merkezinde hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının CP alan yetişkinlerde (SARS-CoV-2 antispikesi içeren 200 mL antikor titreleri > 1: 2430), CP almayan hastalara kıyasla, 65 yaşın altındaki CP alıcılarında mortalitede dört kat azalma (%8,8'e karşı %29,4) ve oksijenasyon veya ölümden bozulma (%11,8'e karşı %35,3) olduğunu göstermiştir (34).

FDA, 23 Ağustos 2020'de COVID-19 ile hastanede yatan hastaların tedavisi için biyolojik ürünün kullanımına izin veren bir EUA yayınladı. Acil kullanım izni solunum yolu virüslerinin önceki salgınlarında CP kullanımına dair kanıtlar, bazı klinik öncesi kanıtlar, mevcut salgın sırasında yürütülen küçük klinik CP deneylerinin sonuçları ve devam eden Mayo Clinic tarafından desteklenen COVID-19 CP için Erişim Tedavi Protokolü (EAP) ne dayanmaktadır (35). EUA'ya göre, Ortho VITROS SARS-CoV-2 IgG testi ile belirlenen) ≥ 12 S/Co değerine sahip antikor titrelerini içeren donör plazmaları yüksek titreli konvelasan plazma olarak nitelendirilir (7,35).

COVID-19'dan iyileşme ile ilişkili olarak donör plazma toplamasının optimum zamanlaması, en uygun antikor testi yöntemleri ve COVID-19'lu hastalarda klinik faydalarla ilişkili olabilecek konvelasan plazmada minimum SARS-CoV-2 antikor titreleri belirlenmemekle birlikte (1-5), mevcut veriler, hastalığın seyrinin erken döneminde yüksek titreli konvelasan plazma verildiğinde klinik faydanın en yüksek olduğunu göstermektedir (8,9,13,35,36).

COVID-19 iyileşme plazmasının COVID-19 tedavisi için etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir. Halihazırda FDA tarafından ruhsatlandırılmış CP kan ürünü bulunmamaktadır. COVID-19'lu hastalarda konvelasan plazmasının olası faydalarını gösteren bazı kanıtlar olmasına rağmen, bugüne kadar mevcut veriler büyük ölçüde vaka raporları veya serilerinden alınmıştır; ilave randomize kontrollü çalışmalardan teyit gereklidir. COVID-19 hastalarında konvelasan plazma kullanımı lehinde veya aleyhinde önerilecek yeterli veri olmadığını belirtmektedir. Şu anda FDA tarafından ruhsatlandırılmış iyileşme dönemindeki kan ürünleri bulunmamaktadır (7,35).

Plazma transfüzyonuna karşı şiddetli alerjik reaksiyon veya anafilaksi öyküsü olan hastalarda kontrendike olabilir. Pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkinlik değerlendirilmemiştir; 18 yaşın altındaki hastalarda COVID-19 konvelasan plazması kullanma kararı, risklerin ve faydaların kişiselleştirilmiş bir değerlendirmesine dayanmalıdır (36).

Öneriler

- Bu araştırmada beş meta-analiz, sekiz randomize kontrollü çalışma iki prospektif çalışma ve diğer çalışmalar değerlendirilmiştir.
- Mevcut veriler, hastalığın seyrinin erken döneminde, ideal olarak semptom başlangıcından sonraki üç gün için yüksek titreli konvelasan plazma verildiğinde klinik faydanın en yüksek olduğunu göstermekle birlikte, COVID-19 hastalarında konvelasan plazma kullanımı tedavisi için etkinliği ve güvenliği belirlenmemiştir.
- Optimal doz bilinmemektedir; klinik denemelerde 24-48 saat ara ile günde bir ünite olmak üzere, 1-2 doz kullanılmıştır (ünite başına yaklaşık 200 ila 250 mL).
- FDA en az 1: 160'lık nötralize edici antikor titresinin olmasını önermekle birlikte,
- Nötralizan anti-SARS-CoV-2 titreleri 1:80 ve üzeri olanlardan immünplazma bağışı kabul edilmektedir.
- EUA'ya göre, Ağustos 2020'den itibaren ve daha sonra revize edilerek, geniş enstitü'nün nötralize edici antikor testinde signal 250'lik bir nötralize edici antikor titresini önermektedir, bir sinyal-kesme (ortho vitros IgG testinde ≥ 12 veya mount sinai COVID-19 ELISA IgG antikor testinde ≥ 1 : 2880 düzeyinde s/c); bu birimler "high titer COVID-19 convalescent plasma" olarak etiketlenmiştir. Daha düşük titreli birimler "COVID-19 düşük titreli" olarak etiketlenebilir ve yüksek titreli birimler mevcut değilse kullanılabilir.
- Bağışıklığı zayıflamış kişilerde, tek doz muhtemelen yeterli olacaktır. Seçilmiş vakalarda tekrarlanan dozlar kullanılabilir.
- Plazma donörleri, standart bulaşıcı hastalık taramasının yanı sıra AB0 ve rhd tiplmesine bakılır.
- Anti-HLA= daha önce hamile kadın donörler için, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (trali) riskini azaltmak için insan lökosit antijenlerine (anti-HLA) karşı antikorların test edilmesi önerilir.
- Hastaya verilecek olan COVID-19 immün plazma ile hastanın AB0 kan grubu uyumlu olmalıdır (AB kan grubu plazma transfüzyonunda genel vericidir). Rh kan grubu göz ardı edilebilir.
- Solunum virüslerinin transfüzyon yoluyla bulaştığı bilinmediğinden virüs için bağışlanan kanın test edilmesini önerilmemektedir.

- Donörden tekrarlayan plazma alımı sırasında titrenin en az iki haftada bir değerlendirilmesi gereklidir.
- Transfüzyon güvenliğini mümkün olan en üst düzeye çıkarabilmek adına alınan plazmaların "patojen inaktivasyonu"na tabi tutulması önerilmektedir. Antikorlar gibi plazma proteinlerinin etkililiğini azalttığı veya yan etki riskini artırmadığı görülmektedir.
- Bağış kriterlerini karşılayan bireyler COVID-19'dan tamamen iyileştikten en az iki hafta sonra plazma bağışlayabilir.
- Konvelasan plazma, alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar, hemoliz, transfüzyonla ilişkili aşırı dolaşım (TACO) ve transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) dahil olmak üzere çeşitli transfüzyon reaksiyonlarına neden olabilir.
- Antikor içeren ürünler aşı etkinliğine azaltabilir. Bunun için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.
- COVID-19 iyileşme plazması, hastalığın seyri sırasında böyle bir tedaviyi almak için en uygun zaman ve uygun dozaj (örn. hacim, doz sayısı) belirlenmemiş.
- COVID'li hastanede yatan hastalarda COVID-19 iyileşme plazmasının IV transfüzyonunun güvenli olduğunu ileri sürmektedir.
- Plazma transfüzyonuna karşı şiddetli alerjik reaksiyon veya anafilaksi öyküsü olan hastalarda kontrendike olabilir.
- 18 yaşın altındaki hastalarda ve gebelerde COVID-19 iyileşme plazması kullanma kararı, risklerin ve faydaların kısılaştırılmış bir değerlendirmesine dayanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bloch EM, Bailey JA, Tobian AAR. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130(6):2757-65. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>
2. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: Why and how. *Vox Sang* 2020;115(6):488-94. <https://doi.org/10.1111/vox.12926>
3. Roback JD, Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: Possibilities and challenges. *JAMA* 2020;323(16):1561-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4940>
4. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130:1545-8. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
5. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: Old tricks for new challenges. *Critical Care* 2020;24:91. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2818-6>
6. American Society of Hematology. COVID-19 and convalescent plasma: Frequently asked questions. From the ASH website. Available from <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-convalescent-plasma> (Accessed date: 06.05.2020).
7. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Updated 2020 Dec 3. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed date: 09.12.2020).
8. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with Coronavirus disease 2019. *J Infect Dis* 2020;222(1):38-43. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>
9. Rubin R. Testing an old therapy against a new disease: Convalescent plasma for COVID-19. *JAMA* 2020;323(21):2114-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7456>
10. Sullivan HC, Roback JD. Convalescent plasma: Therapeutic hope or hopeless strategy in the SARS-CoV-2 pandemic. *Transfus Med Rev* 2020;34(3):145-50. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.04.001>
11. Soo YOY, Cheng Y, Wong R. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:676-8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x>
12. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, et al. Humoral immune response and prolonged PCR positivity in a cohort of 1343 SARS-CoV 2 patients in the New York City region. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20085613>
13. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: Initial three-month experience. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359>
14. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020.
15. Liu ST, Lin HM, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236>
16. U.S. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma> (Accessed date: 28.08.2020).
17. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: A living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7(7):CD013600. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600.pub2>
18. Retrospective subset analyses of Mayo Cli <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/term/>
19. Mengyao Sun, Yinghui Xu, Hua He, et al. A potentially effective treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of convalescent plasma therapy in treating severe infectious disease. *Int J Infect Dis* 2020;98:334-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.107>
20. Meher BR, Padhy BM, Das S, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in the treatment of moderate to severe COVID 19 patients: A systematic review and meta-Analysis. *J Assoc Physicians India* 2020;68(12):35-43.
21. Talaie H, Hosseini SM, Nazari M, et al. Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Daru* 2020;28(2):765-77. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00367-4>
22. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020 Jul 19 [Preproof].

23. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. PLACID trial collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371:m3939. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3939>
24. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv*. Posted Jul 3 2020. Preprint (not peer reviewed).
25. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130:1545-8. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>
26. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Updated 2020 Dec 3. From NIH website (Accessed date: 09.12.2020).
27. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of Coronavirus disease 2019 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Am J Pathol* 2020;S0002-9440(20)30370-9
28. Salazar MR, Gonzalez SE, Regairaz L, et al. Effect of convalescent plasma on mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. Posted 2020 Oct 9. Preprint (not peer reviewed). <https://doi.org/10.1101/2020.10.08.20202606>
29. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(17):9490-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
30. Ibrahim D, Dulipsingh L, Zapatka L, et al. Factors associated with good patient outcomes following convalescent plasma in COVID-19: A prospective phase II clinical trial. *Infect Dis Ther* 2020;9(4):913-26. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00341-2>
31. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N L et al. Early Anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. *PLoS Med* 2021;18(3):e1003415. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003415>
32. Madariaga MLL, Guthmiller JJ, Schrantz S, et al. Clinical predictors of donor antibody titer and correlation with recipient antibody response in a COVID-19 convalescent plasma clinical trial. *J Intern Med*. 2021;289(4):559-73. <https://doi.org/10.1111/joim.13185>
33. Rogers R, Shehadeh F, Mylona EK, et al. Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: A matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2021;73(1):e208-e214. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1548>
34. Yoon HA, Bartash R, Gendlina I, et al. Treatment of Severe COVID-19 with convalescent plasma in the Bronx, NYC. *JCI Insight* 2021;6(4):e142270. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.142270>
35. US Food and Drug Administration. Letter of authorization: Emergency use authorization for use of COVID-19 convalescent plasma for the treatment of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://www.fda.gov/media/141477/download> (Accessed date: 23.08.2020)
36. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: Emergency use authorization (EUA) of COVID-19 convalescent plasma for treatment of COVID-19 in hospitalized patients. Available from: <https://www.fda.gov/media/141478/download> (Accessed date: 23.08.2020).
37. US Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Investigational COVID-19 convalescent plasma guidance for industry. 2020 Nov 16. Available from: <https://www.fda.gov/media/136798/download> (Accessed date: 25.11.2020).

TEDAVİ-ANTİVİRAL DIŞI TEDAVİ

İmmünglobülinler

Yeşim Taşova¹, Nurettin Erben², Selma Ateş³, Aslıhan Candevir¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Normalde yetişkin insanlarda bulunan birçok antikoru içeren insan plazma havuzlarından elde edilen immünglobülinler çeşitli immün ve enflamatuvar bozuklukların replasman tedavisi için ve belirli viral enfeksiyonlara pasif immünite sağlamak için kullanılmaktadır (1-3). Ticari olarak temin edilebilen (SARS-CoV-2'ye özgü olmayan IGIV), immünglobulin önceden dolaşımda olan bazı koronavirüslere karşı antikolar içerebilir (4-6). SARS-CoV-1, MERS-CoV VE SARS-CoV-2 antijenleri ile çapraz reaksiyonlara giren antikolar hale hazırda mevcut bazı IGIV ürünlerinde tespit edilmiştir (6). SARS-CoV-2'ye özgü olmayan IGIV COVID-19 hastalarında günde 0,3-0,5 g/kg dozunda 3-5 gün süreyle kullanılmış veya araştırılmaktadır (7-9).

Sakoulas ve arkadaşları çalışmasında açık uçlu, prospektif, randomize, kontrollü çalışmasında (NCT04411667): IGIV (Octagam® üç gün boyunca günlük %10 0,5 g/kg) kullanımı ve standart bakımının, sadece standart bakıma kıyaslanmış, COVID-19 ve orta ile şiddetli hipoksisi olan ancak mekanik ventilasyonda olmayan alveolar-arteriyel (A-a) gradyanı ≤ 200 mm Hg olan hastalarda hipoksiyi önemli ölçüde iyileştirdiğini ve hastanede kalış süresini ve mekanik ventilasyona ilerlemeyi azalttığını bulmuştur. IGIV grubundaki 16 hastanın tamamı, her IGIV dozundan önce metilprednizolon (40 mg IV) ile premedikasyon ve bunlardan beşi ilave glukokortikoid tedavisi almış; standart bakım grubundaki 10/17 hasta ise bir miktar glukokortikoid tedavisi almıştır (9).

Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir klinik çalışmada ise, ilk tedavilere yanıt vermeyen şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan 59 hasta değerlendirilmiştir. Otuz kişilik grup, üç gün boyunca tedaviye ek olarak günde dört şişe IVIg (insan) alırken, diğer 29 kişilik grup plasebo almıştır. Çalışmada mortalite oranı, IVIg grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur [sırasıyla sekiz (%20,0) ve 14 (%48,3); $p = 0,022$]. Çok değişkenli regresyon analizi, IVIg uygulamasının gerçekten de mortalite üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir [aOR = 0,003 (%95 CI = 0,001-0,815); $p = 0,042$] (10). Çin'de yapılan retrospektif 58 ciddi veya kritik YBÜ COVID-19 hastalarının değerlendirildiği çalışmada, 48 saat içinde IGIV tedavisi alan alan hastalar, 48 saat sonra IGIV alanlarla karşılaştırıldığında 28 günlük mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. Kabul oranı (%23'e karşı %57). Kırk sekiz saat içinde IGIV uygulamasının, ayrıca hastanede, YBÜ kalış süresinin azalttığı ve mekanik ventilasyon ihtiyacının azalttığı belirtilmiştir (11).

Çin'de yapılan çok merkezli retrospektif başka bir çalışmada ise şiddetli veya kritik COVID-19 hastalığı olan 325 hastadan oluşan IGIV ile tedavi edilen hastalar ve IGIV ile tedavi edilmeyen hastalar arasında 28 günlük veya 60 günlük mortalite arasında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, IGIV alan hastaların yaşlı olması ve komorbiditelerinin olması ve farklı tedaviler alması çalışmanın kısıtlamalarıdır (12,13).

Cao ve arkadaşları COVID-19 vaka raporlarında klinik kötüleşmenin erken evresinde IGIV ile tedavinin şiddetli COVID-19'lu olan üç yetişkinde bir miktar klinik fayda sağladığını bildirilmiştir; iki hasta ayrıca antiviral ilaçlar ve bir hasta ise kısa süreli steroid tedavisi almıştır. Hastaların 1-2 gün içinde ateşi düşmüş ve solunum güçlükleri, IGIV uygulamasından sonraki 3-5 gün içinde kademeli olarak düzelmiştir (7).

Çin'de COVID-19 klinik deneyiminde IGIV, COVID-19'un tedavisinde yardımcı olarak kullanılmıştır ve Çin kılavuzlarında COVID-19'lu ağır ve kritik derecede hasta çocuklar için olası bir tedavi seçeneği olarak bahsedilmiştir (14-16).

Çocuklarda birçok durumun tedavisinde ve Kawasaki tedavisinde yaygın kullanılan IVIG genellikle güvenlidir (17). IVIG, COVID-19 ve multiorgan hastası pediatrik hastalarda kullanılmıştır, Kawasaki hastalığı benzeri bir prezantasyonu olan enflamatuvar sendrom (MIS-C) yönetimindeki etkinliği hala araştırılmaktadır (12). MIS-C'de IVIG kullanımını destekleyen kanıtlar, hastaların yaklaşık yüzde 70 ila 80'inin IVIG ile tedavi edildiği vaka serileriyle sınırlıdır. Bu serilerdeki hastaların büyük çoğunluğu iyileşmiş ve kalp fonksiyonlarında iyileşme göstermiştir. Kawasaki benzeri özellikleri olmayan hastalar için tipik olarak daha düşük bir doz kullanılır (8-12 saatte 1 g/kg). Ancak bazı merkezler 2 g/kg'lık tek doz kullanmaktadır (17).

Araştırma SARS-CoV-2 İmmünglobulin [Anti-SARS-CoV-2 Hiperimmünglobulin İntravenöz (Hig IV)]:

COVID-19'dan iyileşmiş bireylerin insan plazma havuzlarından türetilen spesifik antikor içeren konsantre immünglobulin preparatı, araştırma amaçlı anti-SARS-CoV-2 Hig IV preparatları potansiyel olarak SARS-CoV2'nin yayılmasını azaltabilir ve temizlenmesini hızlandırabilir, teorik olarak virüse karşı hem anında hem de uzun vadeli koruma sağlayabilir (12,18-20). Ancak, bu tür anti-SARS-CoV-2 antikolarının potansiyel in vivo aktivitesini nötralizasyon deneyleri gibi fonksiyonel testleri kullanarak değerlendirmek gereklidir (11).

Anti-SARS-CoV-2 Hiperimmünglobulinin (anti-SARS-CoV-2 hIGV) Araştırılması için hastanede yatan hastaların tedavisi için anti-SARS-CoV-2 hIGV'in güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek için yapılan, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, uyarlanabilir (ITAC) çalışması (NCT04546581), faz 3 aşamasındadır (8,21).

IV Ig kullanma COVID-19 tedavisi yalnızca az sayıda hastalar da uygulanmıştır. Bu konu ile ilgili iki randemize kontrollü ilk çalışmada hipoksiyi önemli ölçüde iyileştirdiğini ve hastanede kalış süresini ve mekanik ventilasyona ilerlemeyi azalttığını bulunmuştur. İkincisinde mortalite oranı, IVIg grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Retrospektif çalışmalardan ilkinde 28 günlük mortalitede istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. İkincisinde 28 günlük veya 60 günlük mortalite arasında fark saptanmamıştır. Vaka takdimlerinde diğer standart antiviral ilaçlarla birleşim ile IV Ig ile tedaviden sonra iyi sonuçlar gözlemlendi. IV Ig ile bağışıklık sistemi modülasyonu, pasif bağışıklığı ve antienflamatuvar tepkiyi geliştirerek gerçekleştirilebilir. Anti-SARS-CoV-2 Hiperimmünglobulinin ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

ÖNERİLER

- COVID-19'un tedavisinde ticari olarak temin edilebilen immün globulin (SARS-CoV-2'ye özgü olmayan IGIV) ve araştırma amaçlı anti-SARS-CoV-2 hiperimmün globulinin (anti-SARS-cov-2 hıgıv) rolü açık değildir.
- Hiperimmün globülinler immünglobunlerle karşılaştırıldığında Yüksek antikor ve daha düşük yan etki riski taşıyabilir.
- Ticari olarak temin edilebilen IV IG etkinlik verileri mevcut olmadığından SARS-cov-2'ye karşı antikorlar içermeyebileceği ve yan etki riski yüzünden COVID-19'lu kritik hastalığı olan yetişkinlerde rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.
- COVID-19 hastalığının seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonların tedavisi için aksi belirtilmediği takdirde, IGIV kullanımını engellemez.
- SARS-cov-2'ye özgü olmayan IGIV COVID19 hastalarında günde 0,3-0,5 g/kg dozunda 3-5 gün süreyle kullanılmış veya araştırılmaktadır.
- IVIG, Kawasaki hastalığı benzeri bir prezantasyonu olan enflamatuvar sendrom (MIS-C) yönetimindeki etkinliği hala araştırılmaktadır. MIS-c'de IVIG kullanımını destekleyen
- kanıtlar, hastaların yaklaşık yüzde 70 ila 80'inin IVIG ile tedavi edildiği vaka serileriyle sınırlıdır.
- IGIV, kullanımı ile yan etki, anafilaksi, septik menenjit, böbrek yetmezliği, tromboembolizm, hemolitik reaksiyonlar, transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı olabilir.

KAYNAKLAR

1. AHFS drug information 2020. Snow EK, ed. Immune Globulin. Bethesda, MD. American Society of Health-System Pharmacists; 2020:3433-53. Available from: <https://www.ahfscdi.com/drugs/3828152>.
2. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, et al. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! Clin Immunol 2020;216:108459. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108459>
3. Jolles S, Sewell WAC, et al. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol 2005;142(1):1-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02834.x>
4. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus diseases 2019 (COVID-19): A review. JAMA 2020;323(18):1824-36. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
5. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med 2020;48:e440-e469. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363>
6. Díez JM, Romero C, Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin contains antibodies reacting against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigens. Immunotherapy 2020;12:571-6. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0095>
7. 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. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa102>
8. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov> (Accessed date: 23.10.2020).
9. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIG) significantly reduces respiratory morbidity in COVID-19 pneumonia: A prospective randomized trial. medRxiv. Posted Jul 25, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157891>
10. 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. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05507-4>
11. Xie Y, Cao S, Dong H, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. Letter. J Infect 2020;50:163-4453(20)30172-9.
12. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Updated 2020 Oct 22. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed date: 23.10.2020).
13. Shao Z, Feng Y, Zhong L, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. Clin Transl Immunology 2020;9(10):e1192. <https://doi.org/10.1002/cti2.1192>
14. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. Lancet 2020;395:507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

16. National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine (Trial Version 7). Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia. Available from: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>
17. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. UpToDate. Mary Beth F Son, MD Kevin Friedman, MD.
18. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2272. <https://doi.org/10.3390/ijms21072272>
19. de Alwis R, Chen S, Gan ES. Impact of immune enhancement on COVID-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine* 2020;55:102768. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102768>
20. CoVig-19 Plasma Alliance. Questions & answers. Available from: <https://www.covig-19plasmaalliance.org> (Accessed date: 23.10.2020).
21. Takeda Pharmaceuticals. First patient enrolled in NIH phase 3 trial to evaluate potential COVID-19 hyperimmune medicine. Press release. Available from: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2020/first-patient-enrolled-in-nih-phase-3-trial-to-evaluate-> (Accessed date: 23.10.2020).

TEDAVİ-ANTİVİRAL DIŞI TEDAVİ

Monoklonal Antikorlar

Yeşim Taşova¹, Nurettin Erben², Selma Ateş³, Aslıhan Candevir¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Bulaşıcı hastalıkların tedavisinde veya önlenmesinde kullanılan (mAb'ler), etken virüslere veya diğer patojenlere yanıt olarak bağışıklık sistemi tarafından doğal olarak üretilen antikorların tasarlanmış versiyonlarıdır. Belirli enfeksiyöz ajanlara veya bunların toksinlerine spesifik olan mAb'ler (örn. respiratuar sinsitiyal virüs, Bacillus anthracis, Clostridioides difficile), enfeksiyonların tedavisi veya önlenmesi için kullanılmıştır (1-5). Diğer koronavirüslere (SARS-CoV-1, MERS-CoV) özgü mAb'leri nötralize eden hayvan çalışmaları, modellerde faydalar göstermiştir (1,6-8,2,4). SARS-CoV-2'ye özgü mAb'ler virüsü doğrudan hedeflemek için tasarlanmıştır ve nötralize edici antikorlar (nAb'ler) olarak işlev görebilir. SARS-CoV-2'ye özgü mAb'lerin çoğu, virüsün spike proteini (S proteini) üzerindeki hedef epitoplara hedeflemekte virüsün hücrelere girmesini önlemek ve viral replikasyonu inhibe etmek için ve S proteininin reseptör bağlama alanını (RBD), insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile etkileşime girmesini bloke eder. (1,2,4,7,8,9,11) COVID-19'un tedavisi ve önlenmesi için SARS-CoV-2'ye özgü çeşitli mAb'ler araştırılmaktadır:

Casirivimab ve Imdevimab (REGN10933 ve REGN10987; REGN-COV2): SARS-CoV-2'nin S proteini RBD'sinde üst üste binmeyen epitoplara bağlanan iki farklı rekombinant nötralize edici IgG1 mAb'nin (casirivimab ve imdevimab) kombinasyonu ve virüsün insan ACE2 reseptörüne bağlanmasını bloke eder; (3,10-13)

Bamlanivimab (LYCoV555; LY3819253): IgG1 nötralize edici nötralize edici mAb ACE2 bağlanma sahası ile örtüşen SARS-CoV-2'nin S proteini üzerindeki bir epitopa spesifik olarak bağlanır (14-16).

Etesevimab (LY-CoV016; LY3832479; JS016): Yeniden birleştirici, tamamen insan nötrleştirici mAb, bam-lanivimabın bağlanma sahasını tamamlayıcı SARS-CoV-2'nin S proteini üzerindeki bir bölgeye spesifik olarak bağlanır; yüksek afiniteye sahiptir, virüsün ACE2 konak hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasını bloke eder; VIR-7831 (GSK4182136):

SARS-CoV-2'nin S proteinini spesifik olarak hedefleyen mAb geliştirilmiş akciğer biyo yararlanımı ve uzatılmış yarı ömür için tasarlanmıştır (17).

COVID-GUARD (STI-1499) ve COVI-AMG (STI-2020): Bu mAb'lerin her ikisi de spesifik olarak S proteinini hedefler.

SARS-CoV-2; STI-2020, STI1499'un afinitesinin artırılmış bir versiyonudur ve daha fazla in vitro potansiyele sahiptir (18,19):

AZD7442: SARS-CoV-2'yi örtüşmeyen iki bölgede özel olarak hedefleyen iki mAb (AZD8895 ve AZD1062) içerir; 20, 30, uzatılmış yarı ömre ve azaltılmış Fc reseptör bağlanmasına sahiptir. (20).

Klinik Çalışmalar

SARS-CoV-2'ye özgü mAb'yi değerlendirmek için klinik araştırmalar başlatılmıştır:

Casirivimab ve Imdevimab (REGN10933 ve REGN10987; REGN-COV2): Hastanede yatan yetişkinlerde COVID-19 tedavisi için tek doz IV casirivimab ve imdevimabın güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini değerlendirmek için üretici (Regeneron) tarafından desteklenen randomize, plasebo kontrollü, faz 1/faz 2/faz 3 çalışma (NCT04426695) (21). İlk çalışma protokolü, casirivimab ve imdevimab almak için randomize edilecek dört farklı hasta grubunu (yani düşük akımlı oksijen üzerinde, oksijen gerektirmeyen, mekanik ventilasyon olmadan yüksek akımlı oksijen üzerinde veya plasebo) içermiştir (22). Oksijen gerektirmeyen veya düşük akımlı oksijen kullanan hastanede yatan hastaların devam etmektedir (22).

Randomize, plasebo kontrollü, faz 1/faz 2/faz 3 çalışma ayaktan COVID-19 yetişkin tedavisi için (NCT04425629) tek doz IV casirivimab ve imdevimab etkinliği tolerabilitesi ve güvenliğinin değerlendirilmesi için üretici firma tarafından desteklenmektedir (NCT04425629) (23). Hastalar, 8 g casirivimab ve imdevimab (her mAb'den 4 g; yüksek doz), 2,4 g casirivimab ve imdevimab (her mAb'den 1,2 g) içeren tek bir IV infüzyonu veya normal standart bakıma ek olarak plasebo olmak üzere 1: 1: 1 oranında eşleştirilmiştir. Bu araştırmaya dahil edilen ilk ayaktan tedavi alan 275 hastanın açıklanan verilerin analizi, casirivimab ve imdevimab'ın viral yükü ve semptomları hafifletme süresini azalttığını ve tıbbi ziyaretlerin azalmasında olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Kendi etkili bağışıklıklarını geliştirmiş olanlarda faydaların en büyük olduğu görüldü (23).

Çalışmanın, ek ayaktan tedavi gören 524 verilerin analizinin, birleşik bir casirivimab ve imdevimab rejiminin viral yükü önemli ölçüde azalttığını doğruladığını belirtti. Yüksek ve düşük doz casirivimab ve imdevimab rejimleri arasında virolo-

jik veya klinik etkililik açısından önemli bir farklılık saptanmasına rağmen, daha yüksek viral yük nedeniyle progresyon riski taşıyan ve/veya başlangıçta saptanabilir antikor bulunmayan hastalarda faydalı olduğu saptanmıştır. Genel popülasyona ilişkin veriler değerlendirildiğinde ise; (n= 799), casirivimab ve imdevimab'ın (birlikte uygulandığında), COVID-19 ile ilişkili medikal ziyaretleri, plaseboya kıyasla 29. gün boyunca %57 oranında azalttığını göstermiştir. Ayakta tedavi gören hastalarda COVID-19 tedavisi için casirivimab ve imdevimab'ı değerlendiren bu çalışmanın faz 3 bölümü devam etmektedir (24).

Casirivimab ve imdevimab'le yapılan randomize, kontrollü, açık uçlu faz 3 çalışmada, hastanede yatan 19 COVID hastasında bu mAb'lerin (her biri 4 g casirivimab ve imdevimab içeren tek IV infüzyon) standart bakım ile birlikte kullanımını değerlendirmektedir (NCT04381936;recovery) (25,26).

Üretici (Regeneron) tarafından desteklenen randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışma ile sağlıklı asemptomatik, ev içi temaslı bireylerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesi için tek bir subkutan doz casirivimab ve imdevimab'ın güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini değerlendirmektedir. SARS-CoV-2 (NCT04452318). İlk çalışma protokolü yalnızca yetişkinleri içeriyordu; ergenleri ve yetişkinleri içerecek şekilde değiştirildi (9,27)

Bamlanivimab (LY-CoV555) yalnız yada Etesevimab (LY-CoV016): Üretici (Eli Lilly) tarafından desteklenen hastanede yatan COVID-19'lu yetişkinler de IV bamlanivimab dozunun güvenliğini, toleransını, farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini değerlendiren Randomize, plasebo kontrollü, faz 1 çalışması ((NCT04411628) ve ve sağlıklı yetişkinlerde IV doz etesevimabın (LY-CoV016) güvenliğini, toleransını, farmakokinetiğini ve immünojenitesini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü faz 1 çalışması, tamamlanmasına rağmen sonuçlar henüz yayınlanmadı (NCT04441931) (28).

Hafif ila orta şiddette hastalığı olan hastalarda randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 2 çalışması, COVID-19'un erken tedavisi için tek başına veya etesevimab (LY-CoV016) ile birlikte kullanılan bamlanivimabın (LY-CoV555) etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmektedir. (NCT04427501; BLAZE-1)(29). Devam eden çalışmanın bamlanivimab kolunun önceden planlanmış bir ara analizinin sonuçları (700 mg, 2,8 g veya 7 g tek IV dozu) yayınlanmıştır hafif veya orta derecede COVID-19'lu 452 ayaktan tedavi hastasının değerlendirildiği çalışmanın (bamlanivimab'a randomize edilmiş 309 hasta ve plaseboya randomize edilmiş 143 hasta) ilk sonuçlarına göre 11. günde SARS-CoV-2 viral yükünde azalma yalnızca 2,8 g doz grubunda plasebo grubuna kıyasla saptandı; 11. günde azalmış viral yük, plasebo grubundakiler dahil olmak üzere, başlangıça göre hastaların çoğunluğunda önemli ölçüde azaldığı için, klinik olarak anlamlı bir son nokta gibi görünmedi. Daha önceki zaman noktalarında (örn. üçüncü gün) yapılan analiz, doza dayalı olarak hiçbir önemli farklılık olmamasına rağmen bamlanivimabın olası bir tedavi etkisini gösterdi ve 29. günde hastaneye yatış oranı (acil servis ziyaretleri ve yatarak hastane-

ye yatışların bileşimi) bamlanivimab grubunda (%1,6) plasebo grubuna (%6,3) göre daha düşük bulundu. Bamlanivimab grubundaki hastaların %22,3'ünde ve plasebo grubundaki hastaların %24,5'inde advers olaylar rapor edilmiştir (30).

Devam eden bu çalışmanın ara analizi, bamlanivimab ve etesevimab kombinasyon rejiminin (her mAb'den 2,8 g) 11. günde viral yükü azalttığını, semptomları ve COVID ile ilişkili hastaneye yatış/acil servis ziyaretlerini azalttığını ve genel olarak iyi tolere edildiğini gösterdi (31).

Üretici (Eli Lilly) tarafından NIAID ile işbirliği içinde başlatılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışması ile bakım merkezleri sakinleri ve personeline, tek bir bamlanivimab dozunun (LY-CoV555), SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesi için etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektedir. (NCT04497987; BLAZE-2) (32).

Ayakta tedavi gören COVID-19 hastalarda randomize, plasebo kontrollü, faz 2/3 çalışması, (NCT04518410; ACTIV-2) ile bamlanivimab'ın güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmektedir. (33).

NIAID sponsorluğunda, COVID-19 ile hastanede yatan hastalar için çeşitli terapötiklerin güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren çok merkezli, uyarlanabilir, randomize, plasebo kontrollü, faz 3 çalışması (NCT04501978; ACTIV-3): Deneme, bamlanivimab'ı (LY-CoV555) hastanede yatan yetişkinlerde standart bakımla plaseboya karşı standart bakım ile değerlendirmek için bir tedavi kolunu içeriyordu (34,35). NIAID, bamlanivimab tedavi kolunun, hastanede yatan hastalarda düşük klinik fayda olasılığına dayalı olarak bağımsız veri ve güvenlik izleme kurulunun (DSMB) tavsiyesi üzerine sonlandırıldığını duyurdu; DSMB, güvenlik için önceden tanımlanmış sınıra ulaşıldığını ve bamlanivimab ve plasebo grupları arasındaki güvenlik sonuçlarındaki farklılıkların önemli olmadığını kaydetti (35).

VIR-7831 (GSK4182136): GlaxoSmithKline ile işbirliği içinde üretici (Vir Biotechnology) Ayakta tedavi gören hastalarda COVID-19 hastalarında erken tedavi için, tek bir IV doz VIR-7831'in güvenliğini, tolere edilebilirliğini, etkililiğini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 2/faz 3 bir çalışma başlattı. (NCT04545060; COMET-ICE) (36,37). Çalışmanın faz 3 kısmına devam edilmektedir (17).

COVI-GUARD (STI-1499): Üretici (Sorrento Therapeutics), orta derecede hastalığı olan hastanede yatan yetişkinlerde COVID-19 tedavisi için standart bakıma ek tek başına 10, 30, 100 ve 200 mg IV COVI- GUARD enjeksiyonlarının güvenliğini, etkililiğini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için randomize, plasebo kontrollü, doz aralıklı bir faz 1 çalışması başlattı. (NCT04454398) (38) COVI-AMG (STI-2020):

Üretici (Sorrento Therapeutics), semptomatik veya hafif semptomları olan COVID-19'lu yetişkin ayakta tedavi gören hastalarda COVI-AMG (NCT04584697) (39) tek 40, 100 ve 200 mg IV enjeksiyonlarının güvenliğini, etkililiğini ve farmakokinetiğini değerlendirmek için randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 1/2 çalışması başlattı.

AZD7442: Sağlıklı yetişkinlerde AZD-7442 IV ve IM dozlarının güvenliğini, toleransını ve farmakokinetiğini değerlendirmek için üretici (AstraZeneca) tarafından başlatılan çift kör, plasebo kontrollü faz 1 çalışma (NCT04507256) devam etmektedir (40).

SARS-CoV-2'nin maruziyet öncesi yetişkinlerde profilaksisi (NCT04625725) veya maruziyet sonrası profilaksisi (NCT04625972) için tek bir AZD7442 dozunun güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için üretici (AstraZeneca) tarafından başlatılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 denemeler yapılmaktadır (41,42).

DOZAJ

MAB'lerin genellikle uzun yarı ömürleri olduğundan, SARS-CoV-2'ye özgü mAb'lerin yalnızca tek bir dozunun yeterli olması muhtemeldir (1). Bamlanivimab (LY-CoV555): en az 60 dakika süreyle IV infüzyonla verilen 700 mg/lık tek doz (16), casirivimab ve imdevimab (regn10933 ve regn10987) ise tek doz 1,2 g casirivimab ve 1,2 g imdevimab, en az 60 dakika boyunca tek doz IV infüzyon olarak birlikte uygulanır (13).

FDA, 9 Kasım 2020'de hafif ila orta derecede COVID-19 (BLAZE-1; NCT04427501) olan ayakta tedavi gören hastalarda devam eden randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 2 bamlanivimab monoterapisinin planlanan ara analizinden elde edilen üst düzey verilerin gözden geçirilmesine dayanarak bamlanivimab için bir acil kullanım yetkisi (EUA) yayınladı (43). FDA, 21 Kasım 2020'de hafif ila orta şiddette COVID-19 (NCT04425629) olan ayakta tedavi gören hastalarda devam eden randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 1/2/3 faz çalışmasından elde edilen faz 1/2 verilerinin incelemesine dayanarak, casirivimab ve imdevimab'ın birlikte uygulanmasına acil kullanım yetkisi (EUA) vermiştir. İlacın yetişkinlerde ve ≥ 40 kg ağırlığındaki pediatrik hastalarda SARS-CoV-2 viral testinin sonuçları pozitif olan ayaktan tedavi gören hafif-orta derecede COVID-19 tedavisinde ve ağır COVID-19'a ilerleme ve/veya hastaneye yatma açısından yüksek risk altında olan hastalarda doğrudan kullanılmasına izin vermektedir. En az birini karşılayan kişiler yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (13,44). Bamlanivimab ve casirivimab-imdevimab için EUA, şiddetli COVID-19'a ilerleme ve/veya hastaneye yatış için yüksek risk taşıyan hastalar aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılayanlar olarak tanımlanmıştır:

65 yaş ve üzeri, vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 35 , kronik böbrek hastalığı, şeker hastalığı, immün sistemi baskılayıcı tedavi,

≥ 55 yaş ve aşağıdaki özelliklere sahip: Kardiyovasküler hastalık veya hipertansiyon veya Kronik obstrüktif akciğer hastalığı/ diğer kronik solunum hastalığı,

12 ila 17 yaşları arasında ve şu özelliklere sahip: Hastalık kontrol merkezlerine göre yaşları ve cinsiyetleri için BMI ≥ 85 . Önleme büyüme çizelgeleri veya orak hücre hastalığı veya doğuştan veya edinilmiş kalp hastalığı veya nörolojik bozukluklar, örneğin serebral palsi; veya tıbbi ilişkili teknolojik bir bağımlılık, örneğin, trakeostomi, gastrostomi veya pozitif basınçlı ventilasyon (COVID-19 ile ilgili değil); veya astım veya

reaktif hava yolu veya günlük ilaç tedavisi gerektiren diğer kronik solunum hastalığı olan hastalardan en az birini karşılayan kişiler yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (13,16).

Sonuç

- SARS-CoV-2'ye özgü mAb'ler ticari olarak mevcut değildir.
- COVID-19'un tedavisi veya önlenmesine yönelik araştırma SARS-CoV-2'ye özgü mAb'lerin güvenliği ve etkinliği kesin belirlenmemiştir.
- Bamlanivimab veya casirivimab ve imdevimab gibi SARS-CoV-2'ye özgü mAb'ler, yüksek akımlı oksijen veya mekanik ventilasyon gerektiren hastanede yatan COVID-19 hastalarına uygulandığında daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilebileceği bildirilmektedir
- Hafif ila orta şiddette COVID-19'u olan ayakta tedavi gören hastaların tedavisinde casirivimab artı imdevimab kullanımı lehine veya aleyhine önerilecek yeterli veri yoktur.
- Özel olarak SARS-CoV-2'yi hedefleyen mAb'ler, ön veriler, ayakta tedavi gören hastaların enfeksiyonun erken dönemlerinde SARS-CoV-2'ye özgü bir mAb almaktan fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir ve bu tür mAb'lerin kullanılan diğer immünoteraplilere göre bazı avantajlar sunabileceği öne sürülmüştür
- Şiddetli COVID-19'a ilerleme ve/veya hastaneye yatma açısından yüksek risk altında olan ve EUA koşulları altında kullanıldığında, bamlanivimabın bu tür hastalarda COVID-19 tedavisi için bilinen ve potansiyel faydaları bilinen ve potansiyel risklerden ağır basmaktadır.
- SARS-CoV-2 viral testinin pozitif sonuçları ile birlikte EUA'ya göre, casirivimab ve imdevimab'ın bu tür hastalıklarda COVID-19 tedavisi için bilinen ve potansiyel faydaları, bilinen ve potansiyel risklerden ağır basmaktadır.
- Casirivimab ve imdevimab kombinasyonu, standart bakım olarak düşünülmemelidir.
- Casirivimab ve imdevimab ve bamlanivimab arasında klinik etkinlik veya güvenlik açısından farklılıklar olup olmadığını belirlemeye yönelik karşılaştırmalı veri mevcut değildir.
- SARS-CoV-2'ye özgü mAb'ler, bakım standardı olarak düşünülmemelidir. Sınırlı arz olasılığı göz önüne alındığında, panel COVID-19 progresyonu açısından en yüksek riske sahip ayakta tedavi gören hastaların
- COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların bamlanivimab veya casirivimab ve imdevimab'ı klinik araştırma dışında almaması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. JAMA 2020;324:131-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10245>

2. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020;129:110337. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110337>
3. NIAID. Clinical trials of monoclonal antibodies to prevent COVID-19 now enrolling. Press release. 2020 Aug 10. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/clinical-trials-monoclonal-antibodies-prevent-covid-19-now-enrolling>
4. Renn A, Fu Y, Hu X, et al. Fruitful neutralizing antibody pipeline brings hope to defeat SARS-CoV-2. *Trends in Pharmacol Sci* 2020;S0165-6147(20)30166-8. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.07.004>
5. Padmanabhan P, Desikan R, Dixit NM. The quantitative landscape of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *medRxiv*. Posted 2020 Sep 28. <https://doi.org/10.1101/2020.09.25.20201996>
6. Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature* 2020;584:443-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2548-6>
7. Alsoussi WB, Turner JS, Case JB, et al. A potently neutralizing antibody protects mice against SARS-CoV-2 infection. *J Immunol* 2020;205:915-22. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000583>
8. Ejemel M, Li Q, Hou S, et al. A cross-reactive human IgA monoclonal antibody blocks SARS-CoV-2 spike-ACE2 interactions. *Nat Commun* 2020;11:4198. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18058-8>
9. Sharun K, Tiwari R, Yatoo MI, et al. Antibody-based immunotherapeutics and use of convalescent plasma to counter COVID-19: Advances and prospects. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20:1033-46. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1796963>
10. Regeneron. REGN-COV2 antibody cocktail reduced viral levels and improved symptoms in non-hospitalized COVID-19 patients. Press release. 2020 Sep 14. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regenerons-regn-cov2-antibody-cocktail-reduced-viral-levels-and>
11. Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020;369:1014-8. <https://doi.org/10.1126/science.abd0831>
12. Hansen J, Baum AL, Pascal KE, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* 2020;369:1010-4. <https://doi.org/10.1126/science.abd0827>
13. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: Emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. 2020 Nov. Available from: <https://www.fda.gov/media/143892/download>
14. Lilly announces proof of concept data for neutralizing antibody LY-CoV555 in the COVID-19 outpatient setting. Press release. 2020 Sep 16. Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-proof-concept-data-neutralizing-antibody-ly>
15. Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, et al. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primary model of SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. Posted Oct 1, 2020.
16. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers: Emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. 2020 Dec. Available from: <https://www.fda.gov/media/143603/download>
17. Vir Biotechnology and GSK announce global expansion to phase 3 of COMET-ICE study evaluating VIR-7831 for the treatment of COVID-19. Press release. 2020 Oct 6. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/vir-biotechnology-and-gsk-announce-global-expansion-to-phase-3-of-comet-ice-study-evaluating-vir-7831-for-the-treatment-of-covid-19/>
18. Sorrento releases preclinical data for STI-1499 (COVI-Guard) and STI-2020 (COVI-AMG), potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. Press release. 2020 Sep 29. Available from: <https://investors.sorrentotherapeutics.com/news-releases/news-release-details/sorrento-releases-preclinical-data-sti-1499-covi-guardtm-and-sti>
19. Cao X, Maruyama J, Zhou H, et al. Discovery and development of human SARS-CoV-2 neutralizing antibodies using an unbiased phage display library approach. *medRxiv*. Posted 2020 Sep 29. <https://doi.org/10.1101/2020.09.27.316174>
20. AstraZeneca. Phase 1 clinical trial initiated for monoclonal antibody combination for the prevention and treatment of COVID-19. Press release. 2020 Aug 25. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/phase-1-clinical-trial-initiated-for-monoclonal-antibody-combination-for-the-prevention-and-treatment-of-covid-19.html>
21. Clinical Trials. Safety, tolerability, and efficacy of anti-spike (S) SARS-CoV-2 monoclonal antibodies for hospitalized adult patients with COVID-19. NCT04426695. Update posted 2020 Nov 10. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04426695>
22. Regeneron. REGN-COV2 independent data monitoring committee recommends holding enrollment in hospitalized patients with high oxygen requirements and continuing enrollment in patients with low or no oxygen requirement. Press release. 2020 Oct 30. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regn-cov2-independent-data-monitoring-committee-recommends>
23. Clinical Trials. Safety, tolerability, and efficacy of anti-spike (S) SARS-CoV-2 monoclonal antibodies for the treatment of ambulatory adult patients with COVID-19. NCT04425629. Update posted 2020 Nov 10. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04425629>
24. Regeneron. Regeneron's COVID-19 outpatient trial prospectively demonstrates that REGN-COV2 antibody cocktail significantly reduced virus levels and need for further medical attention. Press release. 2020 Oct 28. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regenerons-covid-19-outpatient-trial-prospectively-demonstrates>
25. Regeneron. RECOVERY COVID-19 phase 3 trial to evaluate Regeneron's REGN-COV2 investigational antibody cocktail in the UK. Press release. 2020 Sep 29. Available from: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/recovery-covid-19-phase-3-trial-evaluate-regenerons-regn-cov2>
26. Randomized evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY). NCT04381936. Update posted 2020 Nov 12. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04381936>
27. Clinical Trials. Study Assessing the Efficacy and Safety of Anti-Spike SARS CoV-2 Monoclonal Antibodies for Prevention of SARS CoV-2 Infection Asymptomatic in Healthy Adults Who are Household Contacts to an Individual with a Positive SARS-CoV-2 RT-PCR Assay. NCT04452318. Update posted 2020 Nov 10. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04452318>

28. Clinical Trials. A study of LY3832479 (LY-CoV016) in healthy participants. NCT04441931. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04441931>
29. Clinical Trials. A Study of LY3819253 (LY-CoV555) and LY3832479 (LY-CoV016) in Participants with Mild to Moderate COVID-19 Illness (BLAZE-1). NCT04427501. Update posted 2020 Nov 16. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04427501>
30. Chen et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384(3):229-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849>
31. Lilly provides comprehensive update on progress of SARS-CoV-2 neutralizing antibody programs. Press release. 2020 Oct 7. Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-provides-comprehensive-update-progress-sars-cov-2>
32. Clinical Trials. A study of LY3819253 (LY-CoV555) in preventing SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in nursing home residents and staff (BLAZE-2). Update posted 2020 Nov 10. NCT04497987. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04497987>
33. Clinical Trials. ACTIV-2: A study for outpatients with COVID-19. NCT04518410. Update posted 2020 Nov 24. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04518410>
34. Clinical Trials. ACTIV-3: therapeutics for inpatients with COVID-19 (TICO). NCT04501978. Update posted 2020 Nov 2. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04501978>
35. NIAID. Statement - NIH-sponsored ACTIV-3 trial closes LY-CoV555 sub-study. Press release. 2020 Oct 26. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/statement-nih-sponsored-activ-3-trial-closes-ly-cov555-sub-study>
36. Clinical Trials. VIR-7831 for the Early Treatment of COVID-19 in Outpatients (COMET-ICE). NCT04545060. Update posted 2020 Nov 25. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04545060>
37. GSK. Vir Biotechnology and GSK start phase 2/3 study of COVID-19 antibody treatment. Press release. 2020 Aug 31. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/vir-biotechnology-and-gsk-start-phase-23-study-of-covid-19-antibody-treatment/>
38. Study to Evaluate STI-1499 (COVI-GUARD) in Patients with Moderate COVID-19. NCT04454398. Update posted 2020 Nov.
39. Clinical Trials. Study to evaluate the safety, pharmacokinetics and efficacy of STI-2020 (COVI-AMG) in outpatients with COVID-19. NCT04584697. Update posted 2020 Nov 5. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04584697>
40. Clinical Trials. AZD7442 - a Potential Combination Therapy for the Prevention and Treatment of COVID-19. NCT04507256. Updated 2020 Nov 16. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04507256>
41. Clinical Trials. Phase III double-blind, placebo-controlled study of AZD7442 for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in adult (PROVENT). NCT04625725. Update posted 2020 Nov 12. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625725>
42. Clinical Trials. Phase III double-blind, placebo-controlled study of AZD7442 for post-exposure prophylaxis of COVID-19 in adults (STORM CHASER). NCT04625972. Update posted 2020 Nov 12. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04625972>
43. US Food and Drug Administration. Letter of authorization: Emergency use authorization for use of bamlanivimab for the treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020 Nov 9. Available from: <https://www.fda.gov/media/143602/download>

nın tersine çevrilmesi dahil olmak üzere, anakinraya olumlu yanıtları gösterilmiştir (9,10).

Randomize klinik araştırmalar devam etmektedir ancak tek merkez deneyimleri cesaret verici bulgular bildirmişlerdir. Anakinra'nın kısa yarı ömrü advers reaksiyonlar veya ikincil enfeksiyonları gibi istenmeyen bir durum olması durumunda etkisinin hızla durdurulmasını sağlar ve kritik ve ağır hastalarda kullanımını uygun hale getirir. IL-1 inhibisyonu ayrıca COVID-19 ile ilişkili tromboembolik olaylar için çok önemli görünen endotel disfonksiyonunda ve mikrovasküler değişikliklerde azalma yapar (11-16).

Sonuç

İncelemede sekizi tek merkezli ve üçü çok merkezli olmak üzere toplam 11 çalışma değerlendirildi. Yakın zamanda yayınlanan bayesian randomize kontrollü bir çalışmada anakinra, hafif-orta derecede COVID-19 pnömonisi olan hastalarda sonuçları iyileştirmede. Tek merkezli iki kohort çalışmada da kontrol grubu ile arasında fark gösterilmemiştir. Sadece, toplam 27 hastalık bir çalışmada da kontrol grubundaki tocilizumab anakinradan daha etkili bulunmuştur. Diğer tüm gözlemsel çalışmalarda anakinra ventilasyon ihtiyacı ve mortaliteyi düzeltmede faydalı bulunmuştur. Hasta ve kontrol seçimlerindeki değişiklikler, tek merkezli çalışmalar ve bazılarındaki düşük hasta sayıları gibi çeşitli kısıtlılıkları göz önüne alındığında, steroid tedavisiyle beraber veya tek anakinra tedavisi hiperenflamasyonu kontrol almada ve mortaliteyi azaltmada faydalı gibi görünmektedir. Ancak, COVID-19 tedavisi için anakinra gibi interlekin (IL)-1 inhibitörlerinin kullanımı lehine veya aleyhine önerilecek yeterli yüksek kalite veri bulunmamaktadır ve daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmalar

Pubmed taramasında 132 makale tespit edildi. Bunlardan; bir randomize klinik çalışma, dokuz kohort çalışma ve bir vaka kontrol çalışması incelemeye alındı.

Randomize kontrollü çalışma

The CORIMUNO-19 Collaborative group: CORIMUNO-19 kohortunda yer alan bu çok merkezli, açık etiketli, Bayesian randomize klinik çalışmada (CORIMUNO-ANA-1), Fransa'daki 16 üniversite hastanesinden hafif-orta derecede gerçek zamanlı RT-PCR ile doğrulanan COVID-19 pnömonisi olan ve ventilasyon yardımı olmadan şiddetli akut solunum yetmezliği olan, maske veya nazal kanül ile en az 3 L/dakika oksijen gerektiren ve hastaneye yatışta yoğun bakım ünitesine kabul edilmeyi gerektirmeyen, WHO Klinik İlerleme Ölçeğinde (WHO-CPS) 5 puan, 25 mg/L'den fazla C-reaktif protein serum konsantrasyonu olan hastalar alındı. 8 Nisan-26 Nisan 2020 tarihleri arasında 153 hasta tarandı. Çalışma, veri ve güvenlik izleme kurulunun tavsiyesi üzerine, 116 hastanın dahil edilmesinden sonra erken durduruldu: 59'u anakinra grubuna ve 57'si olağan bakım grubuna atandı. Anakinra grubunda, 59 hastadan 21 (%36)'inin DSÖ-CPS skoru dördüncü günde beşin üzerinde iken, normal bakım grubundaki 21 (%38)'in 55'in üzerinde idi. On dördüncü günde

anakinra grubundaki 28 (%47; %95 CI 33 ila 59) hasta ve olağan bakım grubundaki 28 (%51; %95 CI 36 ila 62) hasta ventilasyona ihtiyaç duydu veya öldü. Doksanıncı günde, anakinra grubundaki 16 (%27) hasta ve olağan bakım grubundaki 15 (%27) hasta öldü. Anakinra grubunda 27 (%46) hastada ve olağan bakım grubunda 21 (%38) hastada ciddi advers olaylar meydana geldi ($p=0,45$). Anakinra, hafif-orta derecede COVID-19 pnömonisi olan hastalarda sonuçları iyileştirmede. Daha şiddetli COVID-19'u olan diğer seçilmiş hasta gruplarında anakinra'nın etkinliği ni değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (17).

Kohort Çalışmalar

Narrain ve arkadaşları: 1 Mart 2020-24 Nisan 2020 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle başvuran sigortalıların sağlık kayıtları incelenmiş. 6,619 (%45,7) hasta COVID-19 ilişkili sitokin fırtınasının (CCS) tanımlanması için en az bir kriteri karşıladı. Bunlardan 5,776 hasta son analize dahil edildi. CCS, enflamatuvar belirteçlerle tanımlandı: ferritin > 700 ng/mL; C-reaktif protein (CRP) > 30 mg/dL; veya laktat dehidrojenaz (LDH) > 300 U/L. CCS tanımı hastaların %56,0'ında tek kriter, %40,2'sinde iki kriter ve %3,8'inde üç kriter ile karşılanmıştır. Bir grup, standart bakım (SoC) grubu olarak etiketlenen ilaçlardan hiçbirini almayanlardan oluşuyordu. Beş tedavi grubu, üç immünomodülatör ilacın çeşitli kombinasyonlarını aldı: Yalnızca kortikosteroidler (S), kortikosteroidler ve tocilizumab (ST), kortikosteroidler ve anakinra (SA), yalnızca tocilizumab (T) ve yalnızca anakinra (A). 3076 SOC, 1383 S, 454 ST, 733 SA, 73 T, 57 A tedavisi aldı. Bu analizin zaman çerçevesinde COVID-19 hastalarına kurumsal protokollerin bir parçası olarak hidroksiklorokin, azitromisin, kolşisin ve C vitamini tek başına veya kombinasyon halinde uygulanmıştır. Kortikosteroidler ve tocilizumab kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar, standart bakım (SoC) tedavisi alan hastalara (HR= 0,44; %95 CI= 0,35-0,55; $p<0,0001$) ve tek başına kortikosteroidlerle (HR= 0,66; %95 CI= 0,53-0,83; $p<0,004$) veya anakinra ile kombinasyon halinde (HR= 0,64; %95 CI= 0,50-0,81; $P=0,003$) tedavi edilen hastalara kıyasla daha düşük mortalite göstermiştir. Kortikosteroidler tek başına (HR= 0,66; %95 CI= 0,57-0,76; $p<0,0001$) veya tocilizumab ile (HR= 0,43; %95 CI= 0,35-0,55; $p<0,0001$) veya anakinra ile kombinasyonda (HR= 0,68; %95 CI= 0,57-0,81; $p<0,0001$) SoC tedavisine kıyasla hastanede sağkalımı iyileştirdi. Kortikosteroidlerin tocilizumab ile kombinasyonu, SoC tedavisinin yanı sıra tek başına veya anakinra ile kombinasyon halinde kortikosteroidlerle tedaviye kıyasla üstün sağkalım sonucu gösterdi (18).

Bozzi ve arkadaşları: Prospektif gözlemsel kohort çalışmada, 25 Şubat-30 Mart 2020 arasında 476 hasta yatırılmış. Hiperenflamasyon ve solunum yetmezliği olan (ferritin ≥ 1000 ng/mL ve/veya C-reaktif protein > 10 mg/dL ve oksijen tedavisi 0,4 FiO₂ Venturi maskesinden invaziv mekanik ventilasyona kadar) 120 (%25) hastada çalışmaya alınmış. Çalışma popülasyonunun ortalanca yaşı 62 yıl (çeyrekler arası aralık, 54,5-70 yaş), %80,0 (120'nin 96'sı) erkekti. Bunlardan 65'i anakinra ve metilprednizolon ile tedavi edildi ve 55'i tedavi edilmemiş geçmiş kontrollerdi. İki grup yaş, cinsiyet, dahil edilme sırasında MV uygulanan hasta sayısı, başlangıç ferritin, CRP, lenfosit ve trombosit sayıları,

hemoglobin ve karaciğer enzim düzeyleri ve hastanede yatış sırasında remdesivir ve hidroksiklorokin kullanımına göre farklılık göstermedi. Yirmi sekizinci günde, ölüm oranı tedavi edilen hastalarda %13,9 ve kontrollerde %35,6 idi (Kaplan-Meier grafikleri, $p = ,005$). Ayarlanmamış ve düzeltilmiş ölüm riski, kontrollerle kıyasla tedavi edilen hastalarda önemli ölçüde daha düşüktü ($RR = 0,33$, %95 CI= 0,15-0,74, $p = ,007$ ve $HR = 0,18$, %95 CI, 0,07- 0,50, $p = ,001$). Kan dolaşımı enfeksiyonlarında veya laboratuvar değişikliklerinde önemli bir fark kaydedilmedi. Yirmi sekizinci gündeki toplam kümülatif ölüm riski, anti-IL-1 + MDP grubu için kontrollerle kıyasla önemli ölçüde daha düşüktü (tehlike oranı= 0,33; %95 CI= 0,15-0,74; $p = ,007$). Anakinra artı metilprednizolon ile tedavi, hiperenflamasyon ve solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarında ve ayrıca mekanik ventilasyonda geçerli bir tedavi seçeneği olabilir (19).

Balkhair ve arkadaşları: OMA-COVID-19 çalışması tek merkezli bir prospektif oksijen tedavisi gereken şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastanede yatan hastalarda anakinra'nın etkinliğini değerlendiren geçmiş kontroller ile yapılmış girişimsel çalışma. Dahil etme kriterleri; 18 yaşından büyük şiddetli bilateral COVID-19-pnömonisi olan (1) solunum hızı > 30 nefes/dk ve oda havasında <%90 periferik kılcal oksijen satürasyonu (SpO_2); (2) 6 L/dak; oksijen alırken %93 SpO_2 veya (3) akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS). Mekanik ventilasyondaki hastalar alınmamış. Kontrol olarak benzer özelliklere sahip eski hastalar alınmış. Anakinra 2x100 mg sc 3 gün daha sonra 1x100 mg en fazla yedi gün olacak şekilde kullanılmış. 15 Haziran-25 Temmuz 2020 tarihleri arasında 45 hasta ve 24 kontrol alınmış. Toplam 33/45 (%73) girişimsel koldaki hasta ve geçmişteki 17/24 (%71) hasta hiperenflamasyon için laboratuvar tanımına uydu ($CRP > 150$ mg/L veya $IL-6 > 60$ pg/mL veya ferritin > 1500 mg/L). İMV ihtiyacı anakinra ile tedavi edilen 45 hastanın 14 (%31)'ünde tarihsel gruptaki 24 kişiden 18 (%75)'ine ($p < 0,001$). Hastane içi ölüm girişimsel gruptaki 45 hastanın 13 (%29)'ünde, tarihsel kohorttaki 24 hastanın 11 (%46)'inde meydana geldi ($p = 0,082$). Girişimsel gruptaki 40 hasta arasında 14. günde hayatta veya taburcu olan hastalardan, 25 (%63)'i oksijen desteğinden yoksun kaldı (ortam havasında), bu oran tarihsel grupta sadece altı (%27) idi ($p = 0,008$). Anakinra ile tedavi edilen hastaların toplam %11'i ve geçmişteki kontrollerin %18'i kan dolaşımı enfeksiyonu geliştirdi ($p = 0,461$). Anakinra, mekanik ventilasyonu ertelemek, ilave oksijen ihtiyacını azaltmak ve SARS-CoV-2 ile tetiklenen enflamasyonu kontrol etmek için güvenli ve etkili bir tedavi yaklaşımıdır (20).

Huet ve arkadaşları: Elli üç anakinra ve 44 tarihsel kontrol ile tek merkezli geriye dönük bir kohort çalışması. Ana-COVID çalışması, anakinra alan prospektif bir hasta kohortunu ve standart bakım alan tarihsel bir karşılaştırma grubunu içeriyordu. Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalar; 6 L/dak. veya daha fazla oksijen satürasyonu altında %93 veya daha az oksijen satürasyonu veya 3 L/dak'da %93'ten fazla oksijen satürasyonu ancak son 24 saatte %3'lük düşüş ile tanımlanan kritik pulmoner fonksiyona sahipti. Anakinra 2x100 mg üç gün, 1x100 toplam yedi gün kullanıldı. Kontrol grup standart tedavi aldı. On gün oral hidroksiklorokin 600 mg/gün, beş gün oral azitromisin 250

mg/gün ve yedi gün parenteral β -laktam antibiyotikler (intravenöz seftriakson 1 gr/gün veya intravenöz amoksisilin 3 gr). Anakinra grubundaki 52 hastanın 13 (%25)'ünde invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ölüm görüldükçe, geçmiş gruptaki 44 hastanın 32'sinde görüldü (%73) ($HR = 0 \cdot 22$ %95 CI 0 · 11-0 · 41; $p < 0,0001$). Tek başına ölüm ($HR = 0 \cdot 30$ %95 CI 0 · 12-0 · 71; $p = 0,0063$) ve yalnızca invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı [0,22 (0,09-0,56); $p = 0,0015$] için de benzer sonuçlar gözlenmiştir. Sonuç olarak, oksijen tedavisi gerektiren ciddi COVID-19 ilişkili pnömoni formlarında, subkutan anakinra ile 10 günlük bir tedavi, benzer özelliklere sahip tarihsel bir grupla karşılaştırıldığında, hem mekanik ventilasyon ihtiyacının hem de mortalitenin azalmasıyla ilişkilendirildi (15).

Iglesias-Juli'an ve arkadaşları: 1 Nisan-11 Mayıs 2020 arasında, 238 COVID-19 PCR pozitif hasta merkeze kabul edildi, bunlardan 83 (%34,8)'ü, merkezin yerleşik protokolüne göre ARDS için adjuvan tedavi olarak immünomodulatorlerle tedavi edildi. Seksen üç kişiden dokuzu dâhil edilme kriterlerini karşıladı ve sonunda ANK ile tedavi edildi (%10,8). TCZ ile tedavi edilen 18 hastadan oluşan bir tarihsel karşılaştırmalı kohort eğilim skoru eşleştirmesi ile seçildi. ANK alan tüm hastalar klinik ARDS belirtileri ve bozulmuş kan oksijenasyonu gösterdi (medyan PaO_2/FiO_2 oranı 193, aralık, 59-286). ANK alan hastalarda, ferritin > 1000 ng/mL ve/veya d-dimer > 1,5 μ g/mL ve $IL-6 < 40$ pg/mL idi. $IL-6 > 40$ pg/mL gösteren hastalar, $IL-6$ inhibitörü tocilizumab (TCZ) ile tedavi edildi. $IL-6 > 40$ pg/mL artı transaminazların normal değerinde en az beş kat artış olan hastalar da TCZ için kontrendikasyon göz önüne alındığında ANK ile tedavi edildi. En az üç gün süreyle sekiz hastaya subkutan ANK verildi (altı saatte bir 100 mg). PaO_2/FiO_2 oranındaki ve oksijen gereksiniminde azalma ile laboratuvar enflamasyon parametrelerine iyileşmeye göre beş hastada (kohortun %55,6'sı) olumlu sonuçlandı. Her iki grubun karşılaştırılması TCZ grubundaki 16 hastada (%88,9) olumlu sonuç verdi ($p = 0,281$); TCZ'nin başlamasından sonra taburculuk günü 14 (4-65, $p = 0,920$)'tü; 4 (%22,2) noninvaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duydu ($p = 0,375$), 6 (%33,3)'sı entübasyona ihtiyaç duydu ($p = 0,363$), 2'si ilk 40 günde öldü (%11,1, $p = 1,000$). Hasta sayısı bir sonuç vermek için yeterli değil (21).

Langer-Gould ve arkadaşları: 01.03.2020-13.04.2020 tarihleri arasında en az bir doz tocilizumab veya 01.04.2020-30.04.2020 tarihleri arasında anakinra ile tedavi edilen tüm SARS-CoV2-RNA pozitif hastaların retrospektif bir kohort çalışması. Elektronik hasta kayıtlarından veriler çıkarılmış. Elli iki hastaya 1-4 doz tocilizumab verildi ve 41 hasta semptom başlangıcından sonra sırasıyla medyan 14 gün (IQR= 9,5-17 gün) ve 13 gün (IQR= 10-18) olmak üzere anakinra aldı. Tüm hastalarda göğüs röntgeni veya BT'de bilateral infiltrasyonlar vardı ve entübe edilmemiş tüm hastaların tedaviye başlama sırasında artan ek O_2 gereksinimleri vardı. Tokilizumab ile tedavi edilen 52 hastadan yalnızca 31 (%59,6)'i tedavinin başlangıcında tam CS laboratuvar kriterlerini karşıladı. Buna karşılık, anakinra ile tedavi edilen 41 hastadan 37 (%90,2)'si izlendi ($n = 37$) ve biri hariç tümü tedavi başlangıcında tam COVID-CS laboratuvar kriterlerini karşıladı. Toksisumab ile tedavi edilen sadece yedi hastada eş zamanlı

kortikosteroidler kullanılmış, ancak on iki hasta daha sonra hastanede steroidlerle kurtarma tedavisi almıştır. Aksine, anakinra ile tedavi edilen tüm hastalar eşzamanlı kortikosteroidler almıştır. Eş zamanlı kortikosteroid alan 48 hastadan anakinra ile tedavi edilen grupta sadece iki hasta, önerilen maksimum günlük dozdan fazladır. Ölüm riski, anakinra grubunda (%22,0) tocilizumab grubundan (%46,2) daha düşüktü ve anakinra tedavisine yanıt verenlerin yüzdesi de buna göre daha yüksekti (%43,2'ye karşı %63,4). En önemli bulgumuz, COVID-19-CS laboratuvar anormalliklerinin, klinisyenleri solunum yetmezliğinden önce CS tedavisini başlatmaları için uyaran en erken sinyal olabileceğidir. CS laboratuvarlarının ölçülmemesi ve kortikosteroidler de dahil gecikmiş tedavi, tocilizumab ile tedavi edilen hastalarda daha kötü sonuçlara katkıda bulunmuş olabilir (22).

Cavalli ve arkadaşları: Hiperenflamasyonu olan orta-şiddetli COVID-19 erişkin olgularının alındığı tek merkezli retrospektif kohort çalışma. Hiperenflamasyon, serum enflamasyon belirteci C-reaktif proteinde (≥ 100 mg/L) veya ferritininde (≥ 900 ng/mL) veya her ikisinde bir artış olarak tanımlandı. Bakteriyel enfeksiyon nedeniyle YBÜ'de yatan veya beraberinde antienflamatuvar veya kortikosteroid tedavi alan hastalar dışlanmış. Çalışmadaki tüm hastalar, standart tedaviye göre, günde iki kez 200 mg hidroklorokin ve 100 mg ritonavir ile günde iki kez 400 mg lopinavir ve CPAP (10 cm H₂O PEEP) ile invaziv olmayan ventilasyon desteği almıştır. Düşük doz anakinra, günde iki kez 100 mg'lık bir dozda, etiket dışı deri altından uygulanmıştır. Yüksek doz anakinra, günde 10 mg/kg'lık bir dozda (günde iki kez 5 mg/kg, bir saatten fazla infüze edilmiş) etiket dışı intravenöz olarak uygulanmıştır. On altı kontrol, yedi düşük doz anakinra, 29 yüksek doz anakinra tedavisi verilmiş. Düşük doz anakinra tedavisi fayda göstermemesi nedeniyle yedinci günde kesilmiş. Yüksek doz anakinra grubunda %72 hastanın durumu düzeldi, %10 hasta öldü, kontrol grubunda ise %50 hasta düzelme gösterirken %44 hasta öldü. Standart tedavi ile karşılaştırıldığında, yüksek doz anakinra, 21 günde daha yüksek bir sağkalım oranı ile ilişkiydi; kümülatif sağkalım anakinra grubunda %90 iken standart tedavi grubunda %56 ($p = 0,009$). Yan etkiler açısından kontrol grup ile fark yokmuş (14).

Borie ve arkadaşları: İnterlökin-1 antagonisti (anakinra) içeren veya içermeyen steroidlerin kullanıldığı bir terapötik algoritmanın ölüm/invaziv ventilasyonu önleyip önleyemeyeceğini değerlendirmek için bir kohort çalışması tasarlandı. Semptomların başlangıcından bu yana ≥ 5 günü geçiren, hiperenflamasyonlu (CRP ≥ 50 mg/L), 3-5 L/dak oksijen gerektiren hastalar, tek başına metilprednizolon aldı. >6 L/dk'ya ihtiyaç duyan hastalar ve klinik kötüleşme durumunda günlük olarak metilprednizolon+subkutan anakinra almıştır. Yetmiş hasta sadece MPD, 38 hasta MPD+ANK almış, 63 kontrol hastası alınmış. On iki hasta ilk başta kombinasyon tedavisi alırken 26 hastaya MPD ile kötüleşme sonrası ANK başlanmış. Kortikosteroid grubunda, kontrollerde %39,7'ye karşılık %29,6 ölüm veya YBÜ transfer oranı kaydedildi ($p = 0,18$). Steroid grubunda, kontrollerde %30,2'ye karşılık %20,4 oranında ölüm gözlemlendi ($p = 0,15$). Kontrollere göre korti-

kosteroid veya anakinra alan hastalarda önemli ölçüde daha düşük bir ölüm oranı gözlemlendi, ancak bu klinik olarak anlamlı %11'lik kaba düşüş, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece 35 hastaya kortikosteroidlerle kombine anakinra verildi. Bu nedenle, anakinra'nın terapötik algoritmaya özel katkısını değerlendiremiyoruz (23).

Kooistra ve arkadaşları: Tek merkezli prospektif kohort çalışma. Anakinra ile tedaviye başlama endikasyonu, hiperenflamasyon özelliklerinin klinik muhakemesine dayanmaktadır (kalıcı yüksek ateş ve/veya yüksek plazma ferritin seviyesi ve/veya hiperenflamasyon dışında görünürde bir neden olmaksızın ilerleyici organ disfonksiyonu dahil). Anakinra ile tedavi edilmeyen hastalar kontrol grubuna alındı. Tedaviye intravenöz 300 mg anakinra (i.v.) ile başlandı, her altı saatte bir 100 mg i.v. ile devam edildi. Anakinra alan hastaların tümü ($n = 21$), standart bakım alan hastalarla (kontrol grubu, $n = 39$) karşılaştırıldı. YBÜ'ye kabul sırasında diğer hasta özelliklerinde, tıbbi geçmişinde ve laboratuvar ve klinik parametrelerde önemli bir farklılık yoktu. Çalışmaya alınma gününde, anakinra grubundaki hastalar kontrol grubuna göre daha yüksek ASAT seviyeleri [96 (67-142) karşısında 64 (46-97) U/L, $p = 0,009$] ve ferritin [2365 (1272-3713) ile 1410 (713-1680) $\mu\text{g/L}$, $p = 0,001$, sırasıyla] ve daha yüksek vücut sıcaklığına sahipti [37,8 (37,0-38,3) 39,1 (38,3-40,0)] °C, $p = 0,0002$). Mekanik ventilasyonda geçen süre anakinra grubunda 23 (10-29) gün ve kontrol grubunda 17 (7-29) gündü ($p = 0,79$). YBÜ'de kalış süresi anakinra grubunda 24 (10-29) gün ve kontrol grubunda 17 (6-29) gündü ($p = 0,59$). Anakinra grubunda 28 günlük mortalite %19 ($n = 4$), kontrol grubunda %18 ($n = 7$) idi ($p = 0,87$). Anakinra, hiperenflamasyon özelliklerine sahip şiddetli COVID-19 hastalarında klinik enflamatuvar parametreleri azaltır. Üç duyarlılık analizini içeren bu çalışmanın sonuçları, anakinra'nın klinik sonuç parametreleri üzerindeki etkinliğini göstermemektedir (24).

Vaka-Kontrol Çalışma

Cauchois ve arkadaşları: Anakinra, önceki 12 saat içinde >4 L/dk artmış oksijen gereksinimi ve 38,5°C'den yüksek ateşli veya ateşsiz CRP'nin 110 mg/L'nin üzerinde olduğu hızla kötüleşen durumlarda başlatıldı. Anakinra, beş gün boyunca 300 mg'lık tek bir günlük doz olarak iki saat boyunca intravenöz olarak (i.v.) infüze edildi, ardından iki gün için 200 mg/gün ve ardından bir gün için 100 mg'a azaltıldı. On iki hasta anakinra aldı ve 10 hasta kontrol grubundaydı. Anakinra ile tedavi edilen tüm hastalar, kontrol grubuna kıyasla, ölüm olmadan, klinik olarak iyileşti ($p < 0,01$), oksijen gereksinimlerinde önemli düşüşler oldu ($p < 0,05$) ve invaziv mekanik ventilasyon olmaksızın daha fazla gün ($p < 0,06$) yaşadı. Anakinra'nın etkisi, üçüncü günde ateş ve C-reaktif proteinin önemli ölçüde azalmasıyla değerlendirildiği üzere hızlıydı. Ortalama toplam doz 1,950 mg ile hiçbir yan etki veya bakteriyel enfeksiyon olmaksızın infüze edildi. IL-1 reseptörünün erken bloke edilmesinin, COVID-19 hastalarında akut hiperenflamatuvar solunum yetmezliğinde terapötik olduğu sonucuna varıldı (25).

Tablo 2. Anakinranın etkinliğini araştıran çalışmaların özeti

Referans	Çalışma Dizayını	Çalışma Popülasyonu	Tedavi	Sonuç
The CORIMUNO-19 Collaborative group	Bayesian randomize kontrollü çalışma, Fransa, çok merkezli, 57 ANK= 59 sOC	RT-PCR ile doğrulanan COVID-19 pnömonisi olan ve ventilasyon yardımı olmadan şiddetli akut solunum yetmezliği olan, maske veya nazal kanül ile en az 3 L/dakika oksijen gerektiren ve hastaneye yatışta yoğun bakım ünitesine kabul edilmeyi gerektirmeyen, WHO Klinik İlerleme Ölçeğinde (WHO- CPS) 5 puan, 25 mg/L'den fazla C-reaktif protein serum konsantrasyonu	Anakinra (1-3. günlerde günde iki kez 200 mg, 4. günde iki kez 100 mg, 5. günde bir kez 100 mg)	90. günde, anakinra grubundaki 16 (%27) hasta ve olağan bakım grubundaki 15 (%27) hasta öldü. Anakinra grubunda 27 (%46) hastada ve olağan bakım grubunda 21 (%38) hastada ciddi advers olaylar meydana geldi (p= 0,45).
Narrain ve arkadaşları	Çok merkezli retrospektif kohort, ABD, 5,776 hasta; 3076 SoC, 1383 S, 454 ST, 733 SA, 73 T, 57 A	CCS, enflamatuvar belirteçlerle tanımlandı: ferritin> 700 ng/mL; C-reaktif protein (CRP)> 30 mg/dL; veya laktat dehidrojenaz (LDH)> 300 U/L.		ST kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar, SoC tedavisi alan hastalara (HR= 0,44; %95 CI, 0,35-0,55; p< 0,0001) ve S alan hastalara (HR= 0,66; %95 CI= 0,53-0,83; p< ,004) veya AS alan hastalara (HR= 0,64; %95 CI= 0,50-0,81; P¼ ,003) kıyasla daha düşük mortalite göstermiştir. S tedavisi (HR= 0,66; %95 CI= 0,57-0,76; p< ,0001) ST tedavisi (HR= 0,43; %95 CI= 0,35-0,55; p< ,0001) SA tedavisi (HR= 0,68; %95 CI= 0,57-0,81; p< ,0001) SoC tedavisine kıyasla hastanede sağkalımı iyileştirdi.
Bozzi G ve arkadaşları 2020	Prospektif gözlemsel kohort, tek merkez İtalya, 65 ANK+MPD, 44 kontrol	120 hasta, (ferritin≥1000 ng/mL ve/veya C-reaktif protein> 10 mg/dL ve oksijen tedavisi 0,4 FiO ₂ Venturi maskesinden invaziv mekanik ventilasyona kadar)	Yüksek doz ANK ve MPD	28. günde, ölüm oranı tedavi edilen hastalarda %13,9 ve kontrollerde %35,6 idi (Kaplan-Meier grafikleri, p= ,005)
Huet ve arkadaşları	Retrospektif kohort, tek merkez, Fransa, 53 ANK ve 44 kontrol	Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalar; 6 L/dak. veya daha fazla oksijen saturasyonu altında %93 veya daha az oksijen saturasyonu veya 3 L/dak.'da %93'ten fazla oksijen saturasyonu ancak son 24 saatte %3'lük düşüş ile tanımlanan kritik pulmoner fonksiyon	Anakinra 2x100 mg üç gün , 1x100 toplam yedi gün	Anakinra grubundaki 52 hastanın 13 (%25)'ünde invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı veya ölüm görülürken, geçmiş gruptaki 44 hastanın 32'sinde görüldü (%73) p> 0,0001
Balkhair ve arkadaşları	Tek merkezli bir prospektif historik kontroller ile yapılmış girişimsel çalışma, Umman, 45 ANK ve 24 kontrol	Solunum hızı> 30 nefes/dk ve oda havasında <%90 periferik kılcal oksijen saturasyonu (SpO ₂); (2) 6 L/dak; oksijen alırken %93 SpO ₂ veya (3) akut solunum sıkıntı sendromu (ARDS).	ANK 2x100 mg sc üç gün daha sonra 1x100 mg en fazla yedi gün	İMV ihtiyacı anakinra ile tedavi edilen 45 hastanın 14'ünde (%31) tarihsel gruptaki 24 kişiden 18'ine (%75) (p< 0,001) Girişimsel gruptaki 40 hasta arasında 14. günde 25'i (%63) oksijen desteğinden yoksun kaldı, kontrol grupta altı (%27) idi (p= 0,008).

Tablo 2. Anakinranın etkinliğini araştıran çalışmaların özeti (devamı)				
Referans	Çalışma dizaynı	Çalışma popülasyonu	Tedavi	Sonuç
Langer-Gould ve arkadaşları	Çok merkezli retrospektif kohort, Kaliforniya, 41 ANK, 52 TCZ	Göğüs röntgeni veya BT'de bilateral infiltrasyonlar ve entübe edilmemiş tüm hastalarda tedaviye başlama sırasında artan ek O ₂ gereksinimleri. TCZ ve ANK alan hastalar	ANK 4x100 mg	Ölüm riski, anakinra grubunda (%22,0) tocilizumab grubundan (%46,2) daha düşüktü ve anakinra tedavisine yanıt verenlerin yüzdesi de buna göre daha yüksekti (%43,2'ye karşı %63,4).
Borie ve arkadaşları	Tek merkezli, prospektif kohort, Fransa, 70 hasta sadece MPD, 38 hasta MPD+ANK, 63 kontrol	Semptomların başlangıcından bu yana ≥ 5 günü geçiren, hiperenflamasyonlu (CRP ≥ 50 mg/L), 3-5 L/dak oksijen gerektiren hastalar, tek başına MPD aldı. >6 L/dk'ya ihtiyaç duyan hastalar ve klinik kötüleşme durumunda günlük olarak MPD+subkutan ANK almıştır.	Tüm hastalar üç gün 120 mg MPD. Düzeltme olanlar oral yoldan kortikosteroidlere geçildi, sonra yedi gün 40 mg prednizon eşdeğeri ile azaltıldı, sonra yedi gün 20 mg, yedi gün daha 10 mg azaltıldı ve sonunda kesildi. Dördüncü günde ≥ 3 L/dakika gerekiyorsa, ≤ 5 gün boyunca günlük 100 mg ANK deri altından eklenmiştir. Kötü hastalarda ilk başta MPD+100 mg ANK verilmiştir.	Kortikosteroid grubunda %29,6, kontrollerde %39,7 ölüm veya YBÜ transfer oranı kaydedildi (p= 0,18). Steroid grubunda %20,4 kontrollerde %30,2 oranında ölüm gözlemlendi (p= 0,15).
Cavalli ve arkadaşları	Retrospektif kohort, tek merkez, İtalya, 29 yüksek doz ANK, 7 düşük doz ANK 16 kontrol	Hiperenflamasyon ilçe seyreden orta-şiddetli COVID-19	ANK düşük doz; 2x100 mg sc. Yüksek doz 10 mg/kg iv	21. günde kümülatif sağkalım anakinra grubunda %90 iken standart tedavi grubunda %56 (p= 0,009)
Kooistra ve arkadaşları	Tek merkezli prospektif kohort, Hollanda, 21 ANK, 39 kontrol	Anakinra ile tedaviye başlama endikasyonu, hiperenflamasyon özelliklerinin klinik muhakermesine dayanmaktadır (kalıcı yüksek ateş ve/veya yüksek plazma ferritin seviyesi ve/veya hiperenflamasyon dışında görünürde bir neden olmaksızın ilerleyici organ disfonksiyonu dahil).	Tedaviye intravenöz 300 mg ANK (i.v.) ile başlandı, her altı saatte bir 100 mg i.v. ile devam edildi.	Mekanik ventilasyonda geçen süre anakinra grubunda 23 (10-29) gün ve kontrol grubunda 17 (7-29) gündü (p= 0,79). YBÜ'de kalış süresi anakinra grubunda 24 (10-29) gün ve kontrol grubunda 17 (6-29) gündü (p= 0,59). Anakinra grubunda 28 günlük mortalite %19 (n= 4), kontrol grubunda %18 (n= 7) idi (p= 0,87).
Cauchois ve arkadaşları	Tek merkezli vaka kontrol, Fransa, 12 ANK, 10 kontrol	Önceki 12 saat içinde > 4 L/dk artmış oksijen gereksinimi ve $38,5^{\circ}\text{C}$ 'den yüksek ateşli veya ateşsiz CRP'nin 110 mg/L'nin üzerinde olduğu hızla kötüleşen durumlarda	ANK, 5 gün 300 mg, ardından 2 gün için 200 mg/gün ve ardından 1 gün için 100 mg	Anakinra ile tedavi edilen tüm hastalar, kontrol grubuna kıyasla, ölüm olmadan, klinik olarak iyileşti (p< 0,01), oksijen gereksinimlerinde önemli düşüşler oldu (p< 0,05) ve invaziv mekanik ventilasyon olmaksızın daha fazla gün (p< 0,06) yaşadı.

Tablo 2. Anakinranın etkinliğini araştıran çalışmaların özeti (devamı)

Referans	Çalışma dizaynı	Çalışma popülasyonu	Tedavi	Sonuç
Iglesias-Juli'an ve arkadaşları	Tek merkezli tarihsel kontroller ile yapılmış kohort, İspanya, 9 ANK, 18 TCZ	Ferritin > 1000 ng/mL ve/veya D-dimer > 1,5 µg/mL ve IL-6 < 40 pg/mL idi. IL-6 > 40 pg/mL gösteren hastalar, IL-6 inhibitörü tocilizumab (TCZ) ile tedavi edildi. IL-6 > 40 pg/mL artı transaminazların normal değerinde en az beş kat artış olan hastalar da TCZ için kontrendikasyon göz önüne alındığında ANK ile tedavi edildi.	Subkutan ANK en az üç gün boyunca altı saatte bir 100 mg. TCZ 75 Kg'ın üzerindeki hastalarda tek doz 600 mg, 75 Kg'ın altındakilerde 400 mg.	ANK grubundaki beş hasta da (kohortun %55.6'sı) TCZ grubundaki 16 hastada (%88.9) olumlu sonuç.

ANK: Anakinra, TCZ: Tocilizumab, MPD: Metil prednizolon, S: Steroid, T: Tocilizumab, ST: Steroid+Tocilizumab, SA: Steroid+Anakinra, A: Anakinra, SoC: Standart bakım.

TEDAVİ-ANTİVİRAL DIŞI TEDAVİ

IL-6 İnhibitörleri

Yeşim Taşova¹, Nurettin Erben², Selma Ateş³, Aslıhan Candevir¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

SARS-CoV-2 ile enfekte olan çoğu insanda hastalık kendi kendini sınırlasa da COVID-19 ve ilişkili sitokin fırtınası, tüm dünyada ciddi can ve mal kaybına neden olmaya devam etmektedir (26). Son zamanlarda, çok sayıda çalışma, sitokin salıverilme sendromunun (CRS), IL-6'nın önemli bir rol oynadığı COVID-19 hastalarının önemli bir ölüm nedeni olduğunu göstermiştir (27). IL-6 seviyeleri, COVID-19 hastalarında solunum yetmezliğini tahmin edebilir ve IL-6'daki artış, mekanik ventilasyon ihtiyacı ile yakından ilişkili bulunmuştur (28).

Etki Mekanizması

İnterlökin (IL) 6, başlangıçta B hücre farklılaşma faktörü olarak tanımlanan, konak enfeksiyonu, enflamatuvar hastalık, hematopoez ve onkogeneze sırasında immünolojik yanıtlarda pleiotropik fonksiyonlara aracılık eden proenflamatuvar bir sitokindir. IL-6 ayrıca makrofajları ve osteoklastları da aktive eder ve hepatik akut faz tepkisinin temel bir aracısıdır. Tümör nekroz faktörü (TNF) alfa ve IL-1 ile uyumlu olarak IL-6, vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve metaloproteinaz üretimini teşvik eder. IL-6, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) beta ile birlikte, düzenleyici T hücrelerinin geliştirilmesinde de bir role sahiptir. IL-1 gibi IL-6, plazmadaki akut faz proteinlerindeki değişikliklerle (örneğin, C-reaktif protein ve fibrinojen) sıklıkla ateş, yorgunluk ve anoreksi gibi semptomlarla ilişkili olan hem sistemik hem de lokal enflamasyon için önemlidir (29,30).

IL-6, otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır. Örnek olarak, romatoid artrit (RA) IL-6, RA sinoviyal dokularda eksprese edilir ve endotelial adhezyon molekülü ekspresyonunun artmasında, osteoklast olgunlaşmasında ve kemik erozyonunun teşvik edilmesinde önemli bir rol oynar. IL-6 ayrıca yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu ve metabolik kayma dahil olmak üzere hastalığın sistemik özelliklerine aracılık eder.

IL-6'nın dört farmakolojik inhibitörü (bazen bloker olarak adlandırılır), klinik kullanım için ticari olarak mevcuttur: IL-6 reseptörüne (IL-6R) yönelik monoklonal antikorlar olan tocilizumab, sarilumab ve satralizumab ile IL-6'ya özel bir monoklonal antikor olan siltuximab (31). Bu yazıda diğerlerinin yeterli çalışması olmaması nedeniyle ana olarak tocilizumabdan bahsedilecektir.

Tocilizumab

Tocilizumab, insan interlökin 6 (IL-6) reseptörüne karşı rekombinant insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur ve esas olarak romatoid artrit ve sistemik juvenil idiyopatik artrit tedavisinde kullanılır (32). Gözlemsel çalışmalardan elde edilen ön veriler, tocilizumabın orta, şiddetli veya kritik COVID-19 için olası etkinliğini önermektedir (33).

Kullanım Gerekçesi

Sitokin salınım sendromu veya CRS, çok sayıda çalışmayla kanıtlandığı üzere ciddi COVID-19'da rol oynadığı düşünülen bir fenomendir; IL-1, IL-6, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinlerin ve TNFα, IFNγ gibi diğer enflamatuvar araçların kontrolsüz salımı vardır, bunlar da alveolar-kapiler gaz değişimini artırabilir ve böylece pulmoner dokudaki oksijenasyonu azaltabilir. Bu fenomenin ARDS, sepsis, Graft-versus-Host Hastalığı (GvHD), primer ve sekonder hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) ve CAR-T hücre tedavilerinin komplikasyonu gibi birçok durum için altta yatan patolojinin bir parçası olduğu düşünülmektedir. IL-6'ya karşı hedeflenen monoklonal antikorlar, bu süreci seçici olarak yavaşlatabilir ve kalıcı ateş, nefes darlığı ve yüksek enflamatuvar belirteçler gibi sitokin kaynaklı enflamasyonun belirgin özelliklerine sahip hastalarda klinik sonuçları iyileştirebilir (34).

Sonuç

Sonuç olarak, tocilizumabın yakın zamanda yayınlanan ve düzenli güncellenen meta analizde de gösterdiği üzere, hastanede yatan COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon riskini azalttığı düşünülmektedir. Ancak randomize çalışmaların çoğu (4/6) tocilizumab'ın kısa vadeli mortaliteyi azaltmadığını gösterirken, kohort çalışmalarından elde edilen kanıtlar, tocilizumab ile düşük mortalite arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bunlarla beraber tocilizumab kullanımı ile daha yüksek enfeksiyon riski veya daha fazla advers olay gözlenmemiştir. Daha fazla sayıda kanıt düzeyi yüksek klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmalar

Pubmed araması 805 makale bulundu; 13 meta-analiz, 6 randomize klinik çalışma ve dokuz kohort çalışma incelemeye alındı. Literatür özeti Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Randomize kontrollü ve kohort çalışmaların özeti				
Referans	Çalışma dizaynı	Çalışma popülasyonu	Tedavi	Sonuç
Salamo ve arkadaşları 2021	RCT, ABD, 248 TCZ= 128 kontrol hasta	O ₂ sat< 94, mekanik ventilasyon veya pozitif hava basıncı tedavisi almayan	TCZ kilogramı başına 8 mg, doz başına maksimum 800 mg	Mekanik ventilasyon almayan COVID-19 pnömonisi olan hastanede yatan hastalarda to-cilizumab, mekanik ventilasyon veya ölümün kompozit sonucuna ilerleme olasılığını azalttı, ancak sağkalımı iyileştirmede
Stone ve arkadaşları 2020	RCT, ABD, 161 TCZ, 81 Placebo	Ateş, pulmoner infiltrasyonlar veya oksijen satürasyonunu %92'den yüksek tutmak için ek oksijen ihtiyacı ve aşağıdakilerden biri; 50 mg/l'ten yüksek bir C-reaktif protein seviyesi, 500 ng/mL'den yüksek bir ferritin seviyesi, 1000 ng/mL'den yüksek bir d-dimer seviyesi veya litre başına 250 U'dan daha yüksek bir laktat dehidrojenaz seviyesi	Toci kilogramı başına 8 mg, doz başına maksimum 800 mg	28. günde to-cilizumab grubundaki 17 hasta (%10,6) ve plasebo grubundaki 10 hasta (%12,5) entübe edilmiş veya ölmüştü. Tocilizumab, COVID-19 ile hastanede yatan orta derecede hasta hastalarda entübasyonu veya ölümü önlemede etkili değildi.
Hermine ve arkadaşları 2021	Randomize klinik çalışma, Fransa, 64 TCZ:67 kontrol	En az 3 L/dak oksijen gerektiren ancak ventilasyon veya yoğun bakım ünitesinde olmayan COVID-19 ve orta veya şiddetli pnömoni hastalarını araştıran çok merkezli, açık etiketli, bayesiyan randomize klinik çalışma	1. günde ve 3. günde TCZ, 8 mg/kg, intravenöz	TCZ, 14. günde NIV, MV veya ölüm riskini azaltmış olabilir ancak 28. günde mortalite farkı bulunmadı.
Salvarani ve arkadaşları 2020	Randomize klinik çalışma, İtalya, 60 TCZ: 63 Kontrol	Kısmi arteriyel oksijen basıncı/ solunan oksijen fraksiyonu (PaO ₂ /FIO ₂) oranı 200 ile 300 mm/Hg arasında olan akut solunum yetmezliğinin varlığı, son iki gün içinde 38°C'den yüksek bir sıcaklıkla tanımlanan bir enflamatuvar fenotip ve/veya 10 mg/dL veya daha yüksek serum C-reaktif protein (CRP) seviyeleri	Toci kilogramı başına 8 mg, doz başına maksimum 800 mg, 12 saat sonra 2. doz	Tocilizumab alan COVID-19 pnömonisi ve PaO ₂ /FIO ₂ oranı 200 ila 300 mmHg arasında olan hastanede yatan yetişkin hastaların bu randomize klinik çalışmada, standart bakıma kıyasla hastalığın ilerlemesinde herhangi bir fayda gözlenmemiştir.
Zhao ve arkadaşları 2021	Randomize klinik çalışma, Çin, 26 kombine: 7 favi: 5 TCZ hasta	IL-6 düzeyi artmış COVID-19 hastaları	Favipiravir: 1. Günde 2x1600 mg, 2. günden 7. güne kadar 2x600 mg. Po. Tocilizumab: İlk doz 4~8 mg/kg ve önerilen doz 400 mg'dır. ilk dozdan sonraki 24 saat hala ateş varsa, ek bir uygulama (önceki ile aynı doz)	14. günde kümülatif akciğer lezyonu remisyon oranı, favipiravir grubuna kıyasla kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksekti [p= 0,019, HR= 2,66 %95 GA (1.08- 6.53)]. Favipiravir grubunda [%28.5 (2/7)] mortalite veya invazif mekanik ventilasyon insidansı, kombinasyon grubundakinden [%0 (0/14)] veya tocilizumab grubundakinden [%0 (0/5)] daha yüksekti.

Tablo 3. Randomize kontrollü ve kohort çalışmaların özeti. (devamı)

Referans	Çalışma dizaynı	Çalışma popülasyonu	Tedavi	Sonuç
Ramiro ve arkadaşları 2020	Randomize tarihsel kontrollü çalışma, Hollanda, 86 MPD+-TCZ, 86 kontrol	Hızlı solunum bozulması ve önemli yükselmeleri olan üç biyobelirteçten en az ikisi (C-reaktif protein > 100 mg/L; ferritin > 900 µg/L; D-dimer > 1500 µg/L)	Beş gün boyunca yüksek doz intravenöz metilprednizolon aldı (1. günde 250 mg, ardından 2-5. günlerde 80 mg). Solunum durumu yeterince düzelmediyse (%43'te), interlökin-6 reseptör bloke edici tocilizumab (8 mg/kg vücut ağırlığı, tek infüzyon)	Tedavi edilen hastaların birincil sonuca ulaşma olasılığı %79 daha yüksekti (HR: 1,8; %95 CI 1,2 ila 2,7), %65 daha az ölüm oranı (HR= 0,35; %95 CI 0,19 ila 0,65) ve %71 daha az invaziv mekanik ventilasyon (HR= 0,29; %95 CI 0,14 ila 0,65) görüldü.
Rodríguez-Moliner ve arkadaşları 2021	Gözlemsel eşleştirilmiş kohort, çok merkezli, İspanya, 22 TCZ: 22 kontrol	Bilgi yok	Tocilizumab hem intravenöz 600 mg'lık tek doz hem de çoklu doz rejimlerinde kullanıldı: başlangıç dozu 600 mg, ikinci doz 12 saatte 400-600 mg ve üçüncü isteğe bağlı doz 400 mg	İki alt kohort arasında taburcu olma süresinde fark bulunmadı (logrank testi: p= 0,472). Lojistik regresyon modelleri, tocilizumabın mortalite üzerinde bir etkisi göstermedi (OR 0,99; p= 0,990).
Castel-novo ve arkadaşları 2021	Retrospektif kohort, tek merkez, İtalya, 50 TCZ/ sarilumab: 62 kontrol	18 yaşın üzerinde, göğüs BT veya röntgende şiddetli interstisyel pnömoni varlığı, FIO ₂ > %40 ve/veya Venturi maskesi > %50 ile C-PAP gerektiren solunum yetmezliği, yüksek D-dimer seviyeleri (>1500 ng/mL) veya progresif yükselme gösteren D-dimer ve/veya hiperferritinemi (>500 ng/mL)	tocilizumab [8 mg/kg intravenöz (IV), 2 infüzyon 12 saat aralıklarla] veya sarilumab 400 mg IV	Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, aynı sayıda komplikasyon ve hastanede kalış günü için daha düşük bir ölüm oranı (%43'e karşı %12) saptandı.
Tian ve arkadaşları 2021	Retrospektif kohort, Çin, çok merkezli	RT-PCR pozitifliği üzerine doğrulanmış bir COVID-19 teşhisi; geniş akciğer lezyonu olan hastalar; laboratuvar testlerinde artmış IL-6 seviyesi gösteren ciddi vakalar	Tocilizumab, 4-8 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmıştır ve önerilen doz, i.v. maksimum 800 mg'a. 12 saat içinde ateş çıkması durumunda ek doz.	Hastane içi ölüm için saptanan risk, tocilizumab grubunda, nontocilizumab grubuna göre daha düşüktü (tehlike oranı= 0,47; %95 güven aralığı= 0,25-0,90; p= 0,023). Ayrıca, tocilizumab kullanımı daha düşük akut solunum sıkıntısı sendromu riski ile ilişkiydi (olasılık oranı= 0,23; %95 güven aralığı= 0,11-0,45; p< 0,0001).
Fisher ve arkadaşları 2020	Retrospektif kohort, ABD, tek merkez, TCZ 45: kontrol 70 hasta	Kurumun COVID-19 tedavi protokolüne göre, hastalar, yüksek akışlı nazal kanül veya daha yüksek bir formda solunum desteğine ihtiyaç duyan hastalar	Standartlaştırılmış 400 mg dozda tocilizumab. İlk doza tepki eksikliği olduğu algılanırsa, hastalar 24 saat sonra ikinci bir doz alabilirdi.	Lojistik regresyon analizinde, tocilizumabın alınmasıyla ilişkili ölüm oranında azalma olmamıştır [olasılık oranı (OR)= 1.04; %95 CI, 0,27- 3.75].
Biran ve arkadaşları 2020	Retrospektif kohort, ABD, çok merkez, 210 TCZ: 420 kontrol	Yoğun bakım ünitesinde desteğe ihtiyaç duyan laboratuvar onaylı COVID-19 hastaları (>18 yaş)	Tocilizumab 1x400 mg Oksijenasyonun kötüleşmesi durumunda ve mekanik ventilasyondan önce, tedaviyi uygulayan klinisyenin takdirine bağlı olarak ikinci bir tocilizumab dozuna izin verilmiş.	Cox regresyon analizinde, tocilizumab almak ile hastaneye bağlı mortalitede azalma kaydedildi (HR= 0.64, %95 CI 0.47-0.87; p= 0,0040). Mekanik ventilasyon desteği gerektiren alt gruplar arasında tocilizumab ile benzer ilişkiler kaydedildi.

Tablo 3. Randomize kontrollü ve kohort çalışmaların özeti. (devamı)

Referans	Çalışma dizaynı	Çalışma popülasyonu	Tedavi	Sonuç
Somers ve arkadaşları 2020	Kohort, ABD, tek merkez, 78 TCZ:76 kontrol	Mekanik ventilasyon desteği olan hastalar	Standart tocilizumab dozu 8 mg/kg (maksimum 800 mg) x1 idi; ek dozlar önerilmedi.	Mortalite oranları TCZ alan grupta %18 (n= 14), almayan grupta %36 (n= 27) idi (p= 0,01). IPTW'ye göre ayarlanmış modellerde, tocilizumab, ölüm riskinde %45 azalma (HR= .55; %95 CI .33-.90) ile ilişkili idi.
Vu ve arkadaşları 2020	Retrospektif gözlemsel, tek merkez, ABD, 63 TCZ	Çok şüpheli veya laboratuvar onaylı SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yönetimi için ön onay yetkisine sahip Antimikrobiyal Yönetim Programı ile	TCZ, 400 mg (30-100 kg) ve 600 mg (>100 kg)	Tocilizumab aldıktan sonraki 30 gün içinde, 36 hasta (%60,0) klinik iyileşme gösterdi, 9 (%15,0) öldü, 33 (%55,0) sağ olarak taburcu edildi ve 18 (%30,0) hastanede kaldı. Yirmi dokuz hastanın 13 (%44,8)'ünde başarılı ekstübasyon meydana geldi.
Smoke ve arkadaşları 2020	Retrospektif gözlemsel, tek merkez, ABD, 45 TCZ	10 Mart 2020 ile 9 Nisan 2020 tarihleri arasında doğrulanmış veya şüpheli COVID-19 için tocilizumab ile tedavi edilen tüm hastalar	TCZ 8 mg/kg (maksimum 800 mg) idi. Bu doz, başlangıç dozunun 8-12 saati içinde yanıt vermeyen hastalar için tekrar edilebilir.	Kırk beş hastadan 11 (%24.4)'i, 22 (%48.9)'si ve 12 (%26.7)'si tedaviden sonra sırasıyla 7. günde iyileşti, değişiklik olmadı veya kötüleşti.
Melevedu ve arkadaşları	Gözlemsel kohort, ABD, tek merkezli, 31 hasta, anti-IL-6/IL-6-Re-septör (anti-IL-6/IL-6- R) tedavisi, tocilizumab veya siltuximab dahil.	Standart destekleyici bakım tedavisine rağmen taşipne (solunum hızı 30/dakika) ve/veya hipoksemi olarak tanımlanan akut solunum dekompanseasyonu kanıtı)	Tocilizumab tek bir intravenöz infüzyon olarak 4 mg/kg veya 400 mg dozunda verildi. İyileşme olmaması durumunda 12 saat sonra ilave bir doz Siltuximab, üç haftalık bir süre tek bir intravenöz infüzyon olarak 11 mg/kg dozunda verildi.	Anti-IL-6/IL-6-R tedavisine klinik yanıt olarak sıcaklık, oksijen gereksinimi, CRP, IL-6 ve IL-10 seviyelerinde önemli düşüşler eşlik etti.

ANK: Anakinra, TCZ: Tocilizumab, MPD: Metil prednizolon, S: Steroid, T: Tocilizumab, ST: Steroid+Tocilizumab, SA: Steroid+Anakinra, A: Anakinra, SoC: Standart bakım.

Metaanaliz ve Sistematik Derlemeler

Thoguluva Chandrasekar ve arkadaşları: 1 Aralık 2019'dan 11 Mayıs 2020'ye kadar SARS-CoV-2 enfeksiyonu için müdahalelerle ilgili sonuçları bildiren yayınlanmış ve önceden yayınlanmış çalışmaları belirlemek için PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central, Google Scholar, MedRxiv veritabanlarında sistematik bir elektronik arama gerçekleştirildi. Dahil etme kriterleri aşağıdaki gibiydi: (a) SARS-CoV-2 enfeksiyonunda tedavi için sonuçları bildiren çalışmalar; (b) randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler), prospektif, retrospektif ve vaka serileri dahil tüm çalışmalar; (c) tam uzunlukta çalışmalar; (d) 18 yaşından büyük hastalar. Hariç tutma kriterleri şunlardı: (a) SARS-CoV-2 hastaları için müdahale olmaksızın klinik öncesi çalışmalar, epidemiyolojik ve tanımlayıcı çalışmalar; (b) özetler. Müdahale kolu ilacı veya terapötik müdahaleyi alan hastalardan oluşurken, kontrol kolu hastaları özel bir müdahale olmaksızın SARS-CoV-2 için standart bakım tedavisi aldı. Sekiz RCT

bu meta-analizin parçasıydı. Bunlardan üçü düşük ön yargı riski altındaydı ve beşi yüksek risk altındaydı. Literatür taraması 3664 makale ile sonuçlandı, bunlardan 65'i tam olarak gözden geçirildi ve 29'u son analize dahil edildi. Dahil edilen çalışmalar arasında 19'u Çin'de, dördü Fransa'da, dördü Amerika Birleşik Devletleri'nde, biri Brezilya'da ve biri Güney Kore'de gerçekleştirildi. Sekiz çalışma RCT, dördü ileriye dönük çalışma ve geri kalan 17 çalışma retrospektif çalışmadır. Müdahale kolunda 3624 hasta (ortalama yaş= 55,9 ± 8,4 yıl, %62 erkek) ve kontrol kolunda 1583 hasta (ortalama yaş= 52,5 ± 8,5 yıl, %60,7 erkek) vardı. Yirmi dört çalışma, müdahale kolundaki mortalite hakkında veri sağlamıştır ve havuzda tüm nedenlere bağlı hastane içi mortalite oranı %12,8'dir (%95 CI= %8,1-17,4). 10 çalışma (n= 3894), müdahale kolu ile kontrol kolu arasındaki mortaliteyi karşılaştıran verileri sağladı, havuzlanmış mortalite oranı müdahale kolunda %17,1 (%95 CI= %9,1-27,4) ve kontrol kolunda %14,8 (%95 CI)= %9,4-20,1) idi, iki grup arasında anlamlı bir fark yok (OR= 1,36; %95 CI= 0,97-1,89; I2=

%46; $p=0,07$) İki retrospektif çalışmada tocilizumab verisi mevcuttu. Yirmi dokuz çalışmadan 5207 hastanın bu sistematik derlemesi ve meta-analizinde, HCQ, remdesivir, lopinavir/ritonavir, steroidler, tocilizumab, convalescent plazma tedavisi dahil olmak üzere herhangi bir terapötik müdahale için havuzlanmış sonuç, kontrol kollarına kıyasla bir sağkalım yararı göstermemiştir (35).

Talaie ve arkadaşları: Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane ve Scholar veritabanları, COVID-19 için mevcut tedavi sürecini ve ilaçları (örn. hidroksiklorokin, antiviral tedavi, iyileşme plazma ve immünomodülatör ajanlar) bildiren çalışmaları belirlemek için başlangıçtan 1 Temmuz 2020'ye kadar araştırıldı. Tüm çalışma türleri, yani randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler), ileriye dönük veya retrospektif kohort çalışmaları ve yetişkin hastalar arasında klinik sonuçları ve/veya viral temizliği araştıran vaka serileri bu çalışmayı yürütmek için dahil edilmiştir. Kalitatif incelemeye dahil edilen çalışma sayısı 45 olup 11 vaka serisi, 15 kohort çalışması ve 19 RCT'den oluşmaktadır. Üç bin iki yüz altmış üç hastayı içeren 12 kohort çalışması ve 14 RCT'den 26 çalışma incelendi. Yirmi iki çalışmanın analizi (1462 hasta dahil), önerilen müdahalelerin klinik iyileşmede önemli bir artışa yol açtığını ortaya koymuştur ($RR=1,17$, %95 CI 1,08-1,27; $I^2=49,8$). Alt grup analizine göre, konvelesan plazma ($RR=1,41$, %95 CI 1,01-1,98; $I^2=66,6$), immünomodülatör ajanlar ($RR=1,25$, %95 CI 1,07-1,46; $I^2=45,4$) ve antiviraller ($RR=1,13$, %95 CI 1,01-1,26; $I^2=47$) kayda değer bir fayda gösterdi. Mekanik ventilasyonla ilgili verileri bildiren 18 çalışma (2719 hasta) vardı. Genel olarak toplanmış RR , müdahalelerin bu talebi etkilemediğini gösterdi ($RR=1,16$, %95 CI 0,87-1,54; $I^2=73,5$). Alt grup analizi, immünomodülatör ajanların (özellikle anakinra) ($RR=0,75$, %95 CI 0,31-1,81; $I^2=38,2$) ve antivirallerin (özellikle remdesivir ve baloksavir marboxil) ($RR=0,9$, %95) önemli bir fark olmaksızın mekanik ventilasyon ihtiyacının azaldığını gösterdi (CI 0,73-1,1; $I^2=6,9$). Mortalite 24 çalışmada (2961 hasta) bildirilmiştir. Genel olarak toplanmış sonuçlar, terapötiklerin dâhil edilmesinin COVID-19'lü hastalarda mortalite oranını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermiştir ($RR=0,58$, %95 CI 0,35-0,95; $I^2=74,8$). Alt grup analizinde, immünomodülatör ajanlar (özellikle tocilizumab ve anakinra) bu oranı önemli ölçüde düşürmüştür ($RR=0,22$, %95 CI 0,09-0,53; $I^2=40,9$). Bu nedenle, immünomodülatör ajanların ağır hasta ve yoğun bakım ünitesine yatması veya mekanik ventilasyona ihtiyacı olan hastalarda dikkate alınması gerektiği önerilmiştir (36).

Kim ve arkadaşları: Hem yayınlanmış hem de yayınlanmamış randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler) ve önceden tanımlanmış uygunluk kriterlerini karşılayan karıştırıcı ayarlanmış gözlemsel çalışmalar toplanmıştır. COVID-19 tedavisi için hastaneye yatırılan hastaların farmakolojik yönetiminin etkisini araştıran çalışmaları dâhil edilmiştir. Toplam 110 çalışma (40 RCT ve 70 gözlemsel çalışma) dahil edildi. PubMed, Google Scholar, MEDLINE, the Cochrane Library, medRxiv, SSRN, WHO International Clinical Trials Registry Platform ve ClinicalTrials.gov 2020'nin başından 24 Ağustos 2020'ye kadar tarandı. Asya (41

ülke, %37,2), Avrupa (28 ülke, %25,4), Kuzey Amerika (24 ülke, %21,8), Güney Amerika (beş ülke, %4,5) ve Orta Doğu'dan (altı ülke, %5,4) çalışmalar ve ayrıca altı çok uluslu çalışma (%5,4) analizlere dahil edildi. Gözlemsel çalışmaları içeren analizlerde, interferon-alfa ($OR=0,05$, %95 CI 0,01 ila 0,39, $p=0,004$), itolizumab ($OR=0,10$, %95 CI 0,01 ila 0,92, $p=0,042$), sofosbuvir artı daklatasvir ($OR=0,26$, %95 CI 0,07 ila 0,88, $p=0,030$), anakinra ($OR=0,30$, %95 CI 0,11 ila 0,82, $p=0,019$), tocilizumab ($OR=0,43$, %95 CI 0,30 ila 0,60, $p<0,001$) ve konvelesan plazma ($OR=0,48$, %95 CI 0,24 ila 0,96, $p=0,038$) YBÜ olmayan ortamlarda azalmış ölüm oranı ile ilişkilendirilirken, yüksek doz intravenöz immünoglobulin (IVIG) ($OR=0,13$, %95 CI 0,03 ila 0,49, $p=0,003$), ivermektin ($OR=0,15$, %95 CI 0,04 ila 0,57, $p=0,005$) ve tocilizumab ($OR=0,62$, %95 CI 0,42 ila 0,90, $p=0,012$) kritik hastalarda mortalite oranının azalmasıyla ilişkilendirildi. Standart bakıma kıyasla artmış kardiyak olmayan ciddi advers olaylarla hiçbir ilaç anlamlı olarak ilişkilendirilmemiştir. Bu NMA'da, antienflamatuvar ajanların (kortikosteroidler, tocilizumab, anakinra ve IVIG), konvelesan plazma ve remdesivirin hastanede yatan COVID-19 hastalarının daha iyi sonuçları ile ilişkili olduğunu bulunmuştur. COVID-19'un farmakolojik yönetimine ilişkin mevcut kanıtların yalnızca %29'u orta veya yüksek kesinlik ile desteklenmektedir ve uygulamaya ve politikaya çevrilebilir; kalan %71'in kesinliği düşük veya çok düşüktür ve kesin sonuçlar çıkarmak için daha fazla çalışma yapılmasını gerektirir (37).

Misra ve arkadaşları: 29 Haziran 2020'den önce PubMed Google Scholar ve Cochrane kütüphane veri tabanlarında bir literatür taraması yapıldı. Klinik çalışmaların dahil edilmesi için: (a) randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler), RKÇ olmayanlar, kohort çalışmaları ve vaka kontrol çalışmaları; (b) nCOV-2019 için çoklu tedavi seçeneklerini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar; (c) çalışmalar, birincil tedavi ilacını standart bakım/kontrol veya plasebo ile karşılaştıran bir kontrol grubuna veya birincil tedavi ilacını bir karşılaştırma ilacı ile değerlendiren çalışmalara sahip olmalıdır; (d) yalnızca insan denekler üzerinde gerçekleştirildi; ve (e) yalnızca yayınlanmış çalışmalar 15 in vitro ve 9170 nCOV-2019 hastasını içeren 35 klinik çalışmayı içeren 50 çalışma dahil edildi. Lopinavir-ritonavir, daha kısa ortalama klinik iyileşme süresi ile anlamlı şekilde ilişkiliydi ($SMD=-0,32$; %95 CI -0,57 ila -0,06), remdesivir daha iyi genel klinik iyileşme ile anlamlı şekilde ilişkiliydi ($RR=1,17$; %95 CI 1,07 ila 1,29) ve tocilizumab, daha az tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir ($RR=0,38$; %95 CI 0,16 ila 0,93). Sekiz yüz altı nCOV-2019 vakasından oluşan dört çalışma meta-analize dahil edildi ve iki gruba ayrıldı: Tocilizumab için 294 kişi ve kontrol gruplarında 512 kişi. Tocilizumab'ın kontrol grubuna kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm oranının önemli ölçüde daha düşük olduğu bulundu ($RR=0,38$; %95 CI 0,16 ila 0,93). Diğer büyük klinik araştırmalardan elde edilen sonuçlar garanti kapsamındadır (38).

Tleyjeh ve arkadaşları: COVID-19 hastalarında tocilizumab kullanımı arasındaki ilişkiyi bildiren ve aşağıdaki önsel sonuçlardan birine sahip olan RCT'ler veya kohort/vaka kontrol

çalışmaları (düşük veya orta yanlılık riski) dahil edilmiştir: Hastane içi mortalite, mekanik ihtiyaç ventilasyon, YBÜ'ye kabul ihtiyacı, bildirilmişse bileşik sonuçlar, advers olaylar (yalnızca RCT'lerden veriler) ve enfeksiyonlar (yalnızca RCT'lerden veriler). 2019'dan 8 Ekim 2020'ye kadar çeşitli veritabanlarında kapsamlı bir tarama yapılmıştır. Bin yüz elli altı alıntından, farklı ülkelerden tek merkezli ve çok merkezli çalışmaları da içeren 24 çalışma [beş RKÇ ve 1325 hasta (RKÇ) ve 10,021 hasta (kohort) içeren 19 kohort], sistematik derlemeye dahil edilmiştir. Bin üç yüz yirmi beş hasta ile düşük yanlılık riski taşıyan beş RKÇ, tocilizumabın kısa vadeli mortalite üzerindeki etkisini inceledi; havuzlanmış risk oranı (RR) 1,09'du (%95 CI 0,80-1,49, I^2 %0). Yedi yüz yetmiş bir hastadan oluşan dört RKÇ, tocilizumabın mekanik ventilasyon riski üzerindeki etkisini inceledi; havuzlanmış RR= 0,71 (%95 CI 0,52e0,96, I^2 ¼ %0) idi ve buna karşılık gelen sayı 17 (%95 CI 9-100) idi. Dokuz bin sekiz yüz elli hasta ile orta derecede yanlılık riski taşıyan 18 kohort arasında, mortalite için havuzlanmış ayarlanmış RR= 0,58 idi (%95 CI 0,51-0,66, I^2 %2,5). RCT'ler tocilizumabın mortalite üzerinde bir etkiye sahip olduğunu göstermese de, 1,09'luk havuzlanmış RR (%95 CI 0,80-1,49) belirsizdi ve %95 CI ile kesin bir cevap için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulabileceğini düşündürdü. Tanımlanan beş RKÇ'de, kontrol grubundaki ölüm riski 57/553 (%10,3) idi. Bir RCT'nin tocilizumab ile mortalite için 0,73'lük bir RR'yi tespit etmesi için gerekli olan örnek boyutu (%80 güç ve alfa 0,05 ile) 4506 hastadır (her kolda 2253). Beş RCT'deki toplam hasta sayısı, tocilizumab grubundaki 772 hasta ve kontrol grubundaki 553 hastadır. Kohort çalışmaları için, Uluslararası Şiddetli Akut Solunum Yolu ve Ortaya Çıkan Enfeksiyon COVID-19 veritabanından elde edilen başlangıç mortalite riski (%27,3) kullanılmış. Mortalitedeki mutlak risk farkı %11,5 (%95 CI %13,4 ila %9,3) ve bir ölümü önlemek için tedavi edilmesi gereken sayı dokuzdur (%95 CI 7-11). Kümülatif orta düzeyde kesinlik kanıtı, tocilizumabın hastanede yatan COVID-19 hastalarında mekanik ventilasyon riskini azalttığını göstermektedir. RCT'ler tocilizumab'ın kısa vadeli mortaliteyi azaltmadığını gösterirken, kohort çalışmalarından elde edilen düşük kesinlikli kanıtlar, tocilizumab ile düşük mortalite arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (39).

Kotak ve arkadaşları: PubMed ve Cochrane CENTRAL'da 29 Haziran 2020 tarihine kadar sistematik bir literatür araştırması yapıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrulanmış SARS-CoV-2 olan ≥ 18 yaşındaki yetişkinler de dahil olmak üzere gözlemsel çalışmalar, tocilizumabın etkinliğinin standart tedaviye eklendiği ve tek başına standart tedaviyle karşılaştırıldığı çalışmalar alınmış. Bu meta-analize, yalnızca yedi karşılaştırmalı çalışma dahil edildi. Çalışmaya 766 hasta (tocilizumab kolunda 351 ve kontrol kolunda 414) dahil edildi. Tocilizumab alan hastaların havuzlanmış analizi, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük mortalite riski [RR= 0,56 (0,34, 0,92); p = 0,02; I^2 = %76] gösterdi ve mortalite sonucu için yayın yanlılığı bulunmadı (p = 0,20). Ayrıca, tocilizumab grubunda kontrol grubuna göre tedavi sonrası mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda [RR= 0,34 (0,12, 0,99), p = 0,05, I^2 =

%0) önemli bir düşüş vardı. İki grup arasında YBÜ yatışları [RR= 0,73 (0,15, 3,59); p = 0,70, I^2 = %60], ilaç sonrası enfeksiyon riski [RR= 1,29 (0,41, 4,04); p = 0,66; I^2 = %88] ve ciddi advers olaylar [RR= 1,42 (0,75, 2,71); p = 0,28; I^2 = %27] açısından fark bulunmadı. Tocilizumab ve standart bakıma ek olarak kortikosteroid uygulamasının üretilen sonuçları etkileyip etkilemediğini kontrol etmek için alt grup analizi yapıldı ve verilen hastalarda enfeksiyonun belirgin şekilde azalması dışında alt gruplar arasında herhangi bir güvenlik ve etkililik sonucunda anlamlı bir fark bulunmadı. Bu meta-analiz, tocilizumab ile tedavinin COVID-19 hastalarında ölüm oranını ve yapay ventilasyon riskini düşürdüğünü ve oksijen saturasyon seviyelerini iyileştirdiğini göstermektedir. YBÜ yatışlarını azaltmada hiçbir rolü olmamakla birlikte, ciddi bir enfeksiyon ve diğer yan etkiler riski oluşturmaz (40).

Berardicurti ve arkadaşları: Bu çalışmaya, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan TCZ ile tedavi edilen hastaların demografik, klinik ve serolojik özelliklerini bildiren yayınlanmış tüm hakemli makaleleri dahil edilmiş. MEDLINE, Cochrane Library, SCOPUS ve Web of Science veritabanlarında sistematik bir araştırma gerçekleştirildi. İnceleme sonrasında 25 çalışma nitel, 22 çalışma ise nicel analize dâhil edilmiştir. TCZ tedavisi, diğer tedaviler kullanılarak tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında TCZ ile tedavi edilen hastalarda ölüm oranlarında anlamlı bir azalma ile ilişkilendirildi (OR= 0,47, %95 CI= 0,22-0,98, p = 0,04). Çalışmalar arasında önemli bir heterojenlik gözlemlendi. TCZ ile tedavi edilen şiddetli COVID-19 hastalarında ölüm oranı ve olası ilişkili risk faktörleri hakkındaki kantitatif analizi geliştirmek için ek verilere ihtiyaç duyulacaktır (41).

Boregowda ve arkadaşları: COVID-19 tedavisinde tocilizumab ve standart bakımı karşılaştıran çalışmalar için Aralık 2019'dan 14 Haziran 2020'ye kadar başlıca çevrimiçi veritabanları kullanılarak bir literatür taraması yapıldı. TCZ ile tedavi edilen şiddetli COVID-19 hastalarında mortalite verilerini bildiren klinik çalışmaları içermektedir. On altı çalışma birincil sonuç için uygun bulundu. On üç retrospektif çalışma ve üç prospektif çalışma vardı. TCZ grubundaki COVID-19 hastalarının ölüm oranı %22,4 (258/1,153) ve SOC grubundaki ölüm oranı 26,21 (652/2,488) idi. Havuzlanmış olasılık oranı (OR) 0,57 idi (%95 CI 0,36-0,92; p = 0,02). Analiz ayrıca şiddetli COVID-19 tedavisinde steroidler kullanıldığında, TCZ ve SOC arasında mortalitede istatistiksel bir fark olmadığını gösterdi. [n = 12; havuzlanmış OR= 0,76 (%95 CI 0,47-1,23), p = 0,27]. Bununla birlikte, steroid kullanılmadığında, TCZ grubu, SOC grubuna kıyasla önemli ölçüde düşük mortaliteye sahipti. [n = 4; havuzlanmış OR= 0,24 (%95 CI 0,10-0,54), p < 0,01]. Havuzlanmış olasılık oranı (OR) 0,57 idi (%95 CI 0,36-0,92; p = 0,02). Sonuç olarak, bu sistematik inceleme ve meta-analiz, TCZ'nin SOC'ye eklenmesinin şiddetli COVID-19'da mortaliteyi azaltabileceğini özetlemektedir. Kesin bir tedavi mevcut olmadığında, TCZ şiddetli COVID-19 tedavisinde bir seçenek olabilir. Şiddetli COVID-19 tedavisinde TCZ'nin rolünü değerlendirmek için kapsamlı, yüksek kaliteli prospektif çalışmalara ve RCT'lere acilen ihtiyaç vardır (42).

Lan ve arkadaşları: Tüm aday çalışmalar başlangıçta, 24 Mayıs 2020'ye kadar PubMed, Cochrane Library, Embase, medRxiv ve bioRxiv adlı çevrimiçi veritabanlarının sistematik bir incelemesi yapılarak belirlendi. Yalnızca anti-IL-6 reseptör antikor toclizumab ve bunun karşılaştırıcılarının COVID-19 tedavisi için klinik etkinliğini karşılaştıran ve ilgili sonuçlardan en az birini, yani tüm nedenlere bağlı mortalite, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul, mekanik ventilasyon (MV) gereksinimini açıkça bildiren çalışmalar dâhil edildi. Son olarak, yalnızca yedi retrospektif çalışma bu meta analize dâhil edildi. Genel olarak, bu meta-analiz 240'ı toclizumab grubunda ve 352'si kontrol grubunda olmak üzere toplam 592 hastayı içeriyordu. Tokilizumabın en yaygın olarak bildirilen rejimi 400 mg veya 8 mg/kg/lık sabit bir dozdur. Dahil edilen yedi çalışmanın havuzlanmış analizi, toclizumab grubundaki COVID-19 hastalarının tüm nedenlere bağlı ölüm oranının %16,3 (39/240) olduğunu ve kontrol grubuna kıyasla (%24,1; 85/352) daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (RR= 0,62, %95 CI 0,31-1,22; I²= %68). Sonuç olarak, düşük kaliteli kanıtlara dayanarak, toclizumabın şiddetli COVID-19 hastaları için herhangi bir ek fayda sağlayacağına dair bir öneri yoktur (43).

Aziz ve arkadaşları: 1 Ocak 2020'den 23 Temmuz 2020'ye kadar aşağıdaki veritabanlarında kapsamlı ve kapsamlı bir literatür taraması gerçekleştirdi: PubMed/MEDLINE, Embase, Lit-COVID, WHO COVID, Cochrane ve Web of Science. Toplam 23 çalışma dahil etme ve dışlamayı karşıladı ve veri çıkarma için sonlandırıldı. Dahil edilen çalışmalardan sekiz çalışma ön baskı olarak mevcuttu ve 15 çalışma hakemli makaleler olarak yayımlandı. Tüm çalışmalar gözlemlendi. Toplam 14 çalışma sadece ağır hastalığı olan hastaları içeriyordu. Toplam 6279 hasta (1897 TOC grubunda ve 4382 SOC grubunda) dahil edildi. Genel mortalite, SOC grubuna kıyasla TOC grubunda daha düşüktü (RD= -0,06; 95% CI: -0,12 ila -0,01; p= ,03; I²= 80,9%). Yalnızca şiddetli COVID-19 hastalarını içeren çalışmaların bir alt grup analizi de TOC grubunda daha düşük mortalite gösterdi. On bir çalışma, mekanik ventilasyon ihtiyacını değerlendirdi. TOC ve SOC grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (RD= -0,04; %95 CI= -0,15 ila 0,06; p= ,44; I²= %89,5). Sadece şiddetli vakaların olduğu çalışmaların bir alt grup analizi, TOC grubunda COVID-19 olan hastalarda daha düşük mekanik ventilasyon oranları ortaya çıkardı (RD= -0,11; %95 CI= -0,19 ila -0,02; p= ,01; I²= %74,0). Dokuz çalışma, TOC grubu için önemli ölçüde daha yüksek olan ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan ikincil enfeksiyon oranlarını değerlendirdi (RD= 0,10; %95 CI= -0,01 ila 0,20; p= ,07; I²= %86,3). Sonuç olarak, TOK şiddetli COVID-19 hastalarında ölüm oranını azaltma potansiyeline sahiptir (44).

Malgie ve arkadaşları: Aşağıdaki veritabanları başlangıcından 30 Haziran 2020'ye kadar arandı: PubMed, PMC PubMed Central, Medline, Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 Veritabanı, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Emcare ve Academic Search Premier. Seçimden sonra, TCZ alan toplam 554 hasta (95 ölüm) ve TCZ almayan kontrol grubunda 804 hasta

(222 ölüm) ile 10 çalışma dahil edildi. Dahil edilen çalışmalardan dördü İtalya'dan, üçü Amerika Birleşik Devletleri'nden, ikisi İspanya'dan ve biri Fransa'dan. TCW grubu, 1358 hasta ile yapılan 10 çalışmaya göre kontrol grubuna göre daha düşük mortaliteye sahiptir: RR= 0,27 (%95 CI, ,12-,59). Bin üç yüz elli sekiz hastadan oluşan 10 gözlemsel çalışmanın meta analizi, TCZ ile tedavi edilmeyen COVID-19 hastalarına kıyasla TCZ ile tedavi edilen COVID-19 hastalarında mortalitenin %12 daha düşük olduğunu gösterdi. NNT 11 idi ve TCZ ile tedavi edilen her 11 (şiddetli) COVID-19 hastası için bir ölümün önlendiğini gösteriyor. Dahil edilen çalışmaların gözlemsel tasarımı göz önüne alındığında, bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalı ve RCT'ler tarafından onaylanmalıdır (45).

Zhao ve arkadaşları: (Tocilizumab) OR (anti-IL-6 monoklonal antikor) OR (IL-6 blokajı) OR (IL-6 reseptör antagonisti) VE (COVID-19) OR (yeni koronavirus hastalığı) OR (SARS-CoV-2 kullanılarak kapsamlı bir araştırma) 2) PubMed, Embase, Medline ve Cochrane kullanılarak iki yazar tarafından yapılmıştır (27 Eylül 2020'ye kadar). İki bin dört yüz doksan üç hastayı içeren 19 makale dahil edildi. Tocilizumab tedavi grubu (TCZ) ile standart tedavi grubu (ST) karşılaştırmasında, toclizumab tedavi grubunda daha düşük YBÜ'ye yatış riski, ventilasyon kullanımı ve mortalite ile anlamlı ilişkiler bulundu (OR= %95 CI 0,53, 0,26-1,09; 0,66, 0,46-0,94; 0,44, 0,36-0,55). Dahası, toclizumab ile tedavi edilen hastalar, ST ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha iyi klinik iyileşme gösterdi (OR= 1,24; %95 CI, 0,96~1,62). Tocilizumab, bu çalışmanın sonuçlarına göre COVID-19'u tedavi etmek için potansiyel etkinliğe sahip olabilir. Bununla birlikte, bu çalışmanın sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle daha doğru sonuçlar için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (46).

Ulhaq ve arkadaşları: Kayıtlar, Mayıs 2020'ye kadar tarihli elektronik veri tabanları aracılığıyla belirlendi. Başlangıçta şiddetli COVID-19'da TCZ tedavisini değerlendiren beş vaka-kontrol çalışması dahil edildi: TCZ ve standart tedavi (STD) gruplarının havuzlanmış mortalite oranları arasında, çalışmalar arasındaki heterojeniteye bağlı olabilecek istatistiksel bir önem gözlenmedi. Bununla birlikte, STD tedavisine göre, TCZ tedavisinin marjinal olarak daha düşük mortalite oranı ile ilişkili olduğu not edilebilir (HR= 0,39, %95 CI 0,01-0,77, p= 0,09). Bu analiz ayrıca TCZ grubunda invazif mekanik ventilasyonun (IMV) daha az gerekli olduğunu gösterdi (OR= 0,10, %95 CI 0,01-0,77, p= 0,03). SARS-CoV-2 enfeksiyonu tarafından indüklenen IL-6 sinyal zincirinin bastırılması, ARDS'de umut verici bir tedavi olabilir (47).

Randomize Kontrollü Çalışmalar

Salamo ve arkadaşları: Toplam 389 hasta randomize edildi. Hastaların ortam havasını solurken kan oksijen saturasyonu %94'ün altındaydı, ancak sürekli veya iki düzeyli pozitif hava yolu basıncı veya mekanik ventilasyon alıyorsa çalışma dışı bırakıldı. İki yüz kırk sekiz kişi toclizumab alırken 128 kişi kontrol grubundaydı. Mekanik ventilasyon uygulanan veya 28. günde ölen hastaların kümülatif yüzdesi toclizumab grubunda %12,0 [%95 güven aralığı (CI), 8,5 ila 16,9 ve plasebo gru-

bunda %19,3 (%95 CI, 13,3 ila 27,4) idi (mekanik ventilasyon veya ölüm için HR= 0,56; %95 CI, 0,33 ila 0,97; log-rank testi ile $p=0,04$). Mekanik ventilasyon almayan COVID-19 pnömonisi olan hastanede yatan hastalarda tocilizumab, mekanik ventilasyon veya ölümün kompozit sonucuna ilerleme olasılığını azalttı, ancak sağkalımı iyileştirmede (48).

Hermine ve arkadaşları En az 3 L/dak oksijen gerektiren ancak ventilasyon veya yoğun bakım ünitesinde olmayan COVID-19 ve orta veya şiddetli pnömoni hastalarını araştıran çok merkezli, açık etiketli, bayesian randomize klinik çalışma 31 Mart 2020-18 Nisan 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür. Hastalar Fransa'daki dokuz üniversite hastanesinden alındı. Hastalar, klinik olarak endike ise (TCZ grubu) veya tek başına standart bakımı (UC grubu), 1. günde ve 3. günde TCZ, 8 mg/kg, intravenöz olarak rastgele atandı. Standart bakım antibiyotik ajanları, antiviral ajanları, kortikosteroidleri, vazopressör desteği ve antikoagülanları içermektedir. Yüz otuz bir hastadan 64 hasta rastgele olarak TCZ grubuna ve 67'si kontrol grubuna atandı. On dördüncü günde, TCZ grubunda %12 daha az hasta (%95 CI -%28 ila %4) noninvazif ventilasyon (NIV) veya mekanik ventilasyona (MV) ihtiyaç duydu veya kontrol grubuna göre öldü [%24'e karşı %36, medyan posterior tehlike oranı (HR)= 0,58; 90% CrI, 0,33-1,00]. TCZ, 14. günde NIV, MV veya ölüm riskini azaltmış olabilir ancak 28. günde mortalite farkı bulunmadı (49).

Zhao ve arkadaşları COVID-19'lu yetişkinlerde çok merkezli bir çalışma. IL-6 düzeyi artmış hastalar, 3: 1: 1 oranında 14 günlük favipiravir ile birlikte tocilizumab (kombinasyon grubu), favipiravir ve tocilizumab gruplarına rastgele atandı. Favipiravir: Birinci günde her seferinde 1600 mg, günde iki kez; ikinci günden yedinci güne kadar günde iki kez 600 mg. Oral uygulama, alınan maksimum gün sayısı yedi günden fazla değildir. Tocilizumab: İlk doz 4-8 mg/kg ve önerilen doz 400 mg'dır. Daha az hasta için, ilk dozdan sonraki 24 saat hala ateş varsa, ek bir uygulama (önceki ile aynı doz) verilir. İntravenöz infüzyon, kümülatif maksimum sayı ikidir ve maksimum tek doz 800 mg'ı geçmez. Birincil sonuç, kümülatif akciğer lezyonu remisyon oranıydı. 2 Şubat ile 15 Mart 2020 arasında 26 hasta çalışmaya alındı; kombinasyon grubuna 14'ü, yedisi favipiravir grubuna ve beşi tocilizumab grubuna atandı. On dördüncü günde kümülatif akciğer lezyonu remisyon oranı, favipiravir grubuna kıyasla kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksekti [$p=0,019$, HR= 2,66 %95 GA (1,08-6,53)]. Ayrıca tocilizumab ve favipiravir arasında da önemli bir fark vardı ($p=0,034$, HR= 3,16, %95 CI 0,62-16,10). Favipiravir grubunda [%28,5 (2/7)] mortalite veya invazif mekanik ventilasyon insidansı, kombinasyon grubundakinden [%0 (0/14)] veya tocilizumab grubundakinden [%0 (0/5)] daha yüksekti (50).

Stone ve arkadaşları Çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmaya 243 hasta alındı. Hastaların şu belirtilerden en az ikisine sahip olması gerekiyordu: Çalışmaya girmeden önceki 72 saat içinde ateş (vücut sıcaklığı > 38°C), pulmoner infiltrasyonlar veya oksijen satürasyonunu %92'den yüksek tutmak için ek oksijen ihtiyacı. Aşağıdaki laboratuvar kriterlerinden en

az birinin de karşılanması gerekiyordu: 50 mg/L'ten yüksek bir C-reaktif protein seviyesi, 500 ng/mL'den yüksek bir ferritin seviyesi, 1000 ng/mL'den yüksek bir D-dimer seviyesi veya litre başına 250 U'dan daha yüksek bir laktat dehidrojenaz seviyesi. Dakikada 10 lt'den daha fazla oksijen ihtiyacı olanlar dışlandı. Hastalar, standart bakım ve tek doz tocilizumab (800 mg'ı geçmeyecek şekilde intravenöz olarak uygulanan vücut ağırlığının kilogramı başına 8 mg) veya plasebo alacak şekilde 2:1 oranında rastgele atandı. Yirmi sekizinci günde tocilizumab grubundaki 17 hasta (%10,6) ve plasebo grubundaki 10 hasta (%12,5) entübe edilmiş veya ölmüştü. Tocilizumab, COVID-19 ile hastanede yatan orta derecede hasta hastalarda entübasyonu veya ölümü önlemede etkili değildi (51).

Salvarani ve arkadaşları İtalya'daki 24 hastanede tocilizumab veya standart bakım almak üzere COVID-19 pnömonisi ile 31 Mart ve 11 Haziran 2020 tarihleri arasında hastaneye yatırılan hastaların randomize edildiği, prospektif, açık etiketli, randomize klinik çalışma. COVID-19 vakaları, nazofaringeal sürüntü ile polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile doğrulandı. Uygunluk kriterleri arasında radyolojik görüntüleme ile belirlenen COVID-19 pnömonisi, 200 ile 300 mmHg arasında arteriyel oksijen fraksiyonuna kısmi arter basıncı ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$) oranı ve ateş ve yüksek C-reaktif protein ile tanımlanan bir enflamatuvar fenotip vardı. Deneyisel koldaki hastalar randomizasyondan itibaren sekiz saat içinde intravenöz tocilizumab (8 mg/kg ila maksimum 800 mg) ve ardından 12 saat sonra ikinci bir doz aldı. Kontrol kolundaki hastalar, klinik kötüleşene kadar her klinik merkezin protokollerini takiben destekleyici bakım aldı ve ardından bir kurtarma tedavisi olarak tocilizumab alabildiler. Toplam 126 hasta randomize edildi (60 tocilizumab grubuna; 66'sı kontrol grubuna). Medyan (çeyrekler arası aralık) yaş 60,0 (53,0-72,0) yılı ve hastaların çoğu erkekti (126'nın 77'si, %61,1). Üç hasta çalışmadan çekildi ve 123 hastayı tedavi amaçlı analizler için hazır bıraktı. Standart bakım grubundaki 60 hastanın 17'si (%28,3) ve standart bakım grubundaki 63 hastanın 17'sinde (%27,0) randomizasyondan sonraki 14 gün içinde klinik kötüleşme gösterdi (oran oranı, 1,05; %95 CI, 0,59-1,86). Randomizasyondan 30 gün önce deney grubundaki iki hasta ve kontrol grubundaki bir hasta öldü ve iki gruba sırasıyla altı ve beş hasta entübe edildi. Tocilizumab alan COVID-19 pnömonisi ve $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ oranı 200 ila 300 mmHg arasında olan hastanede yatan yetişkin hastaların bu randomize klinik çalışmasında, standart bakıma kıyasla hastalığın ilerlemesinde herhangi bir fayda gözlenmemiştir (52).

Ramiro ve arkadaşları 1 Nisan 2020'den itibaren, hızlı solunum bozulması ve önemli yükselmeleri olan üç biyobelirteçten en az ikisi (C-reaktif protein > 100 mg/L; ferritin > 900 µg/L; D-dimer > 1500 µg/L) olarak tanımlanan COVID-19 ile ilişkili CSS'li hastaları ardışık beş gün boyunca yüksek doz intravenöz metilprednizolon aldı (1. günde 250 mg, ardından 2-5. günlerde 80 mg). Solunum durumu yeterince düzelmediyse (%43'te), interlökin-6 reseptör bloke edici tocilizumab (8 mg/kg vücut ağırlığı, tek infüzyon) eklenmiştir. COVID-19 ile ilişkili CSS (aynı tanım) olan kontrol hastaları, 7 Mart ve 31 Mart tarihleri arasın-

da kabul edilen hasta havuzundan (n= 350) geriye dönük olarak örneklendi ve cinsiyet ve yaş açısından tedavi edilen hastalarla bire bir eşleştirildi. Birincil sonuç, şiddetli influenza pnömonisi veya hastaneden taburcu olan hastalarda yapılan araştırmalar için DSÖ tarafından onaylanan yedi maddelik bir ölçekte ≥ 2 aşamalı iyileşme idi. İkincil sonuçlar hastane mortalitesi ve mekanik ventilasyondur. Başlangıçta, tedavi grubundaki (n= 86) ve kontrol grubundaki (n= 86) COVID-19'lu tüm hastalar, CSS semptomlarına sahipti ve akut solunum yetmezliği ile karşı karşıya kaldı. Tedavi edilen hastaların birincil sonucu ulaşma olasılığı %79 daha yüksekti (HR= 1,8; %95 CI 1,2 ila 2,7), %65 daha az ölüm oranı (HR= 0,35; %95 CI 0,19 ila 0,65) ve %71 daha az invaziv mekanik ventilasyon (HR= 0,29; %95 CI 0,14 ila 0,65) görüldü. Yüksek doz metilprednizolon ve ardından gerekirse tocilizumab içeren bir strateji, COVID-19 ile ilişkili CSS'de solunum iyileşmesini hızlandırabilir, hastane mortalitesini azaltabilir ve invazif mekanik ventilasyon olasılığını azaltabilir (53).

Kohort Çalışmalar

Rodríguez-Molinero ve arkadaşları Katalonya'daki (İspanya) üç ilçe hastanesine kabul edilen 418 hastadan oluşan bir kohort üzerinde yapılan gözlemsel çalışma. Ardışık olarak kabul edilen hastalar dahil edildi ve taburcu olana kadar veya 30 güne kadar takip edildi. Tocilizumab ile tedavi edilen bir hasta alt kohortu ve çok sayıda risk faktörü ve klinik değişkenle eşleşen kontrol hastalarının bir alt kohortu tanımlanmıştır. Tocilizumab ile tedavi edilen 96 hasta vardı. Bunlardan 22 hasta, eşdeğer sayıda kontrol hastasıyla eşleştirilebildi. Çalışmada, Tocilizumab hem intravenöz 600 mg'lık tek doz hem de çoklu doz rejimlerinde kullanıldı: Başlangıç dozu 600 mg, ikinci doz 12 saatte 400-600 mg ve üçüncü isteğe bağlı doz 400 mg. İki alt kohort arasında taburcu olma süresinde fark bulunmadı (logrank testi: p= 0,472). Lojistik regresyon modelleri, tocilizumabın mortalite üzerinde bir etkisi göstermedi (OR= 0,99; p= 0,990) (54).

Castelnovo ve arkadaşları: Geriye dönük olarak tek bir merkezde 112 ardışık hastaneye yatırılan veriler toplandı. Elli (IL6 grubu) tocilizumab [8 mg/kg intravenöz (IV), iki infüzyon 12 saat aralıklarla] veya sarilumab 400 mg IV ile tedavi edilmiş hasta ve 62 hasta anti-sitokin ilaçları olmayan standart tedavi almış (KONTROL grubu). On sekiz yaşın üzerinde, göğüs BT veya röntgende şiddetli interstisyel pnömoni varlığı, $FI_{O2} > 40$ ve/veya Venturi maskesi > 50 ile C-PAP gerektiren solunum yetmezliği, yüksek D-dimer seviyeleri (> 1500 ng/mL) veya progresif yükselme gösteren D-dimer ve/veya hiperferritinemi (> 500 ng/mL) alınma kriterleri. IL6 grubu hastaların %84'ü (42/50) taburcu edilmiş ve yalnızca 2/50'si iyileşmiş ve hala yoğun bakımda entübe, 6/50 hasta (%12) öldü: 5/6 şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) çerçevesinde şiddetli solunum yetmezliği nedeniyle, biri akut miyokardiyal enfarktüs geçirdi ve biri masif pulmoner tromboembolizmden öldü. Hiçbir advers tedavi olayı veya enfeksiyon komplikasyonu yoktu. KONTROL grubuyla karşılaştırıldığında, aynı sayıda komplikasyon ve hastanede kalış günü için daha düşük bir

ölüm oranı (%43'e karşı %12) saptandı. Anti-IL6 ilaçları, orta ila şiddetli COVID-19 pnömoni formlarının tedavisinde etkili gibi görünmektedir; çoklu organ yetmezliğine bağlı ölüm riskini azaltır, sistemik düzeyde etki eder ve enflamasyon düzeylerini ve dolayısıyla mikrovasküler komplikasyonları azaltır. Bununla birlikte, ertelenmesi halinde faydasız ve ters etki yaratabilecek bu tedavi için en iyi zamanı belirlemek önemlidir (55).

Tian ve arkadaşları: Bu çok merkezli, retrospektif kohort çalışması, 18 Mart-3 Mayıs 2020 arasında Wuhan'daki üç hastanede gerçekleştirildi. Dahil etme kriterleri, 20 Ocak 2020 ile 18 Mart 2020 tarihleri arasında Hubei, Çin'deki yukarıda belirtilen hastanelere kabul edilen COVID-19'lu tüm yetişkin hastaları (18 yaşından büyük, 5235 hasta) içeriyordu. Tocilizumab için uygunluk kriterleri uygulama aşağıdaki gibiydi:

- SARS-CoV-2 için RT-PCR pozitifliği üzerine doğrulanan bir COVID-19 teşhisi;
- Geniş akciğer lezyonu olan hastalar;
- Laboratuvar testlerinde artmış IL-6 seviyesi gösteren ciddi vakalar.

Bu hastalardan 65'i tocilizumab grubu [71,0 yaşında (IQR= 63,0-75,0); %73,85 erkek] ve 130 hasta nontocilizumab grubu [67,5 yaşında (IQR= 61,0-75,0); %63,08 erkek] idi. Tocilizumab, 4-8 mg/kg vücut ağırlığı dozunda uygulanmıştır ve önerilen doz, i.v. maksimum 800 mg'a kadar çıkmıştır. On iki saat içinde ateş çıkması durumunda ek doz verildi. Karıştırıcılık için düzeltme yapıldıktan sonra, hastane içi ölüm için saptanan risk, tocilizumab grubunda, nontocilizumab grubuna göre daha düşüktü (tehlike oranı= 0,47; %95 güven aralığı= 0,25-0,90; p= 0,023). Ayrıca, tocilizumab kullanımı daha düşük akut solunum sıkıntısı sendromu riski ile ilişkiliydi (olasılık oranı= 0,23; %95 güven aralığı= 0,11-0,45; p< 0,0001). Tocilizumab, COVID-19 ile indüklenen sitokin salım sendromu için yeni bir strateji sağlayan ciddi COVID-19 hastalarında sağkalımı uzatmada değerli olabilir (56).

Fisher ve arkadaşları: Bu çalışmanın amacı, tocilizumab ile tedavi edilen invazif mekanik ventilasyon gerektiren kritik COVID-19 pnömonisi olan hastalarda klinik sonuçları değerlendirmektir.

Tasarım: Tek merkezli retrospektif kohort çalışması. Yetmiş kontrol ile karşılaştırıldığında 45 hasta tocilizumab aldı. Kurumun COVID-19 tedavi protokolüne göre, hastalar, yüksek akışlı nazal kanül veya daha yüksek bir formda solunum desteğine ihtiyaç duymaları halinde standartlaştırılmış 400 mg dozda tocilizumab almaya hak kazandılar. İlk doza tepki eksikliği olduğu algılanırsa, hastalar 24 saat sonra ikinci bir doz alabilirdi. Temel demografik özellikler, enflamatuvar belirteçler, kortikosteroidlerle tedavi ve sıralı organ yetmezliği değerlendirme (SOFA) skorları, iki kohort arasında benzerdi. Tocilizumab alan hastalar, kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük Charlson ko-morbidite indeksine (2,0'a karşı 3,0, p= 0,01) sahipti. Lojistik regresyon analizinde, tocilizumabın alınmasıyla ilişkili ölüm oranında azalma olmamıştır [olasılık oranı (OR)

1,04; %95 CI, 0,27-3,75]. Tocilizumab verilen hastalarda sekonder enfeksiyon riskinde artış gözlenmemiştir (28,9'a karşı 25,7; OR= 1,17; %95 CI, 0,51-2,71) (57).

Biran ve arkadaşları: Hackensack Meridian Health ağı (NJ, ABD) bünyesindeki 13 hastanede geriye dönük bir gözlemsel kohort çalışması. Yoğun bakım ünitesinde desteğe ihtiyaç duyan laboratuvar onaylı COVID-19 hastaları (>18 yaş) dahil edilmiş. Hackensack Meridian Health ağına tocilizumab'ın endikasyon dışı kullanımı, mekanik ventilasyonda akut solunum sıkıntısı sendromu kanıtı olan veya yüksek akışlı nazal kanül veya 15 L yeniden solunmayan maske üzerinde yüksek oksijen gereksinimi olan (80-100%) hastalarda önerilmiş. Tocilizumab 400 mg dozunda kullanılmış. Oksijenasyonun kötüleşmesi durumunda [örneğin, artan oksijen (O_2) gereksinimi, yüksek akış O_2] ve mekanik ventilasyondan önce, tedaviyi uygulayan klinisyenin takdirine bağlı olarak ikinci bir tocilizumab dozuna izin verilmiş. 1 Mart ve 22 Nisan 2020 tarihleri arasında, YBÜ'de 764 COVID-19 hastası desteğe ihtiyaç duydu; bunlardan 210 (%27)'u tocilizumab aldı, 420'si tocilizumab almadı. Ölen 630 hastadan 102 (%49)'si tocilizumab aldı ve 256 (%61)'si tocilizumab almadı. Cox regresyon analizinde, tocilizumab almak ile hastaneye bağlı mortalitede azalma kaydedildi (HR= 0,64, %95 CI 0,47-0,87; p= 0,0040). Mekanik ventilasyon desteği gerektiren alt gruplar arasında tocilizumab ile benzer ilişkiler kaydedildi (58).

Somers ve arkadaşları: Mekanik ventilasyon gerektiren COVID-19 hastalarının tek merkezli bir kohortunda tocilizumab ile IL-6 blokajının etkililiğini ve güvenliğini değerlendirildi. Çalışmaya mekanik ventilasyon desteği olan ve 78'i tocilizumab alan ve 76'sı almayan 154 hasta dahil edildi. Medyan takip 47 gündü (aralık, 28-67). Temel özellikler gruplar arasında benzerdi, ancak tocilizumab ile tedavi edilen hastalar daha gençti (ortalama= 55'e karşı 60 yıl), kronik akciğer hastalığı olma olasılığı daha düşüktü (%10'a karşı %28) ve entübasyon sırasında daha düşük D-dimer değerlerine sahipti (medyan= 2,4-6,5 mg/dL). Standart tocilizumab dozu 8 mg/kg (maksimum 800 mg) x 1 idi; ek dozlar önerilmedi. Yirmi sekiz mortalite oranları TCZ alan grupta %18 (n= 14), almayan grupta %36 (n= 27) idi (p= 0,01). IPTW'ye göre ayarlanmış modellerde, tocilizumab, ölüm riskinde %45 azalma (HR= ,55; %95 CI ,33 ,90) ile ilişkili idi. Tocilizumab süper enfeksiyonu olan hastaların oranının artmasıyla ilişkilendirilmiş olsa da (%54'e karşı %26; p< ,001), tocilizumab ile tedavi edilen ve süper enfeksiyonu olmayan hastalar arasında 28 günlük vaka ölüm oranında bir fark yoktu (%22'ye karşı 15%; p= ,42). *Staphylococcus aureus*, bakteriyel pnömoninin ~%50'sinden sorumluydu (59).

Vu ve arkadaşları: 23 Mart 2020 ile 10 Nisan 2020 tarihleri arasında COVID-19 için intravenöz tocilizumab alan hastanede yatan yetişkinler üzerinde retrospektif, gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Tocilizumab, çok şüpheli veya laboratuvar onaylı SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yönetimi için ön onay yetkisine sahip Antimikrobiyal Yönetim Programı ile sınırlandırılmıştır. Onay, hastanın ilk önce tocilizumab kriterlerini karşılayıp karşı-

lamadığını görmek için bir tarama sürecinden ve ardından tedavi eden hekim, enfeksiyon hastalıkları hekimleri, yoğun bakım hekimleri ve eczacılar arasında multidisipliner bir tartışmadan oluşuyordu. Çalışma dönemi boyunca toplam 63 hasta tocilizumab aldı. TCZ dozu 400 mg (30-100 kg) ve 600 mg (>100 kg) idi. Tocilizumab aldıktan sonraki 30 gün içinde, 36 hasta (%60,0) klinik iyileşme gösterdi, 9 (%15,0) öldü, 33 (%55,0) sağ olarak taburcu edildi ve 18 (%30,0) hastanede kaldı. Yirmi dokuz hastanın 13 (%44,8)'ünde başarılı ekstübasyon meydana geldi (60).

Smoke ve arkadaşları: Bu çalışma, New Jersey'nin (ABD) kuzeyindeki iki hastanede yürütülen retrospektif bir kohort çalışmasıydı. Çalışma bölgelerinde 10 Mart 2020 ile 9 Nisan 2020 tarihleri arasında doğrulanmış veya şüpheli COVID-19 için tocilizumab ile tedavi edilen tüm hastalar dahil edildi. COVID-19 için tocilizumab ile tedavi edilen toplam 45 ciddi ve kritik derecede hasta hasta değerlendirildi. Önerilen doz bir kez 8 mg/kg (maksimum 800 mg) idi. Bu doz, başlangıç dozunun 8-12 saati içinde yanıt vermeyen hastalar için tekrar edilebilirdi. Kırk beş hastadan 11 (%24,4)'i, 22 (%48,9)'si ve 12 (%26,7)'si tedaviden sonra sırasıyla yedinci günde iyileşti, değişiklik olmadı veya kötüleşti. Sonuç olarak, tocilizumab uygulaması, COVID-19'lu ağır ve kritik hastalığı olan bu kohortta yedi gün içinde düşük bir klinik iyileşme oranı ile ilişkilendirilmiştir (61).

Melevedu ve arkadaşları COVID-19'a bağlı sitokin salıverme sendromulu hastalarda, Tocilizumab veya siltuximab dahil olmak üzere anti-IL-6/IL-6-Reseptör (anti-IL-6/IL-6-R) tedavisinin sonuçları araştırılmış. Kamu akademik tıp merkezinde, anti-IL-6 veya IL-6-R ajanları ile tedavi için ciddi derecede hasta COVID-19 hastalarını (standart destekleyici bakım tedavisine rağmen taşipne (solunum hızı 30/dakika) ve/veya hipoksemi olarak tanımlanan akut solunum dekompanasyonu kanıtı) seçmek için çok disiplinli bir komite oluşturulmuş. Hipoksemi, oksijenasyon yöntemine bakılmaksızın, dakikada 12 L'den fazla oksijen akış hızına sahip nazal kanül veya maske, nazal kanül yoluyla yüksek akışlı oksijen, noninvaziv ventilasyon (NIV) ve trakeal entübasyon yoluyla invaziv ventilasyon dahil olmak, oda havasında arteriyel oksijen kısmi basıncı/solunan oksijen oranının (PaO_2/FiO_2) 300 mmHg ve/veya periferik kapiller oksijen saturasyonu (SpO_2) ≤ %93 olarak tanımlandı. Anahtar seçim kriterleri arasında hiperenflamasyon kanıtı, en önemli yüksek C-reaktif protein (CRP) ve ferritin seviyeleri ve artan oksijen gereksinimi vardı. Veri kesme noktasına kadar, önceden entübe edilmiş 12 hasta dahil olmak üzere 31 hasta anti-IL-6/IL-6-R ajanları ile tedavi edilmiş. Toplamda 27 (%87) hasta yaşıyor ve 24 (%77) hasta hastaneden taburcu edildi. Anti-IL-6/IL-6-R tedavisine klinik yanıt olarak sıcaklık, oksijen gereksinimi, CRP, IL-6 ve IL-10 seviyelerinde önemli düşüşler eşlik etti. Bu verilere dayanarak, anti-IL-6/IL-6-R tedavisinin COVID-19 hastalığına bağlı erken CRS'yi yönetmede etkili olabileceğini düşünüyorlar (62).

KAYNAKLAR

- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- 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. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8:544-6. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30226-5)
- Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al. Interleukins 1 beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 2007;8(9):942-9. <https://doi.org/10.1038/ni1496>
- Ben-Sasson SZ, Hogg A, Hu-Li J, et al. IL-1 enhances expansion, effector function, tissue localization, and memory response of antigen-specific CD8 T cells. *J Exp Med* 2013;210(3):491-502. <https://doi.org/10.1084/jem.20122006>
- FDA. Anakinra (Kineret) Prescribing Information. Food and Drug Administration. 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103950s51361bl.pdf. (Accessed date: 08.04.2020).
- Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: Agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S21-S40. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.002>
- Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol* 2020;2(5):276-82. <https://doi.org/10.1002/acr2.11135>
- Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: Reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med* 2016;44(2):275-81. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>
- King A, Vail A, O'Leary C, et al. Anakinra in COVID-19: important considerations for clinical trials. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e379-81. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30160-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30160-0)
- Filocamo G, Mangioni D, Tagliabue P, et al. Use of anakinra in severe COVID-19: a case report. *Int J Infect Dis* 2020;96:607-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.026>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.002>
- 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(6):e325-e331. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)
- Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(7):e393-e400. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666-87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
- CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021:S2213-2600(20)30556-7.
- Narain S, Stefanov DG, Chau AS, et al; Northwell COVID-19 Research Consortium. Comparative survival analysis of immunomodulatory therapy for Coronavirus Disease 2019 cytokine storm. *Chest* 2020:S0012-3692(20)34901-1.
- Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2020:S0091-6749(20)31621-3.
- Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis* 2020;103:288-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.149>
- Iglesias-Julián E, López-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun* 2020;115:102537. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102537>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.081>
- Borie R, Savale L, Dossier A, et al; AP-HP COVID teams. Glucocorticoids with low-dose anti-IL1 anakinra rescue in severe non-ICU COVID-19 infection: A cohort study. *PLoS One* 2020;15(12):e0243961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243961>
- Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, et al; RCI-COVID-19 Study Group. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: A prospective cohort study. *Crit Care* 2020;24(1):688. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03364-w>
- 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 USA*. 2020;117(32):18951-3. <https://doi.org/10.1073/pnas.2009017117>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: Interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(5):105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):128-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>

29. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993;54:1-78. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60532-5](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60532-5)
30. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs* 2018;32(6):531-46. <https://doi.org/10.1007/s40259-018-0320-3>
31. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(6):335-45. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>
32. Manfredi A, Cassone G, Furini F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: A multicentre retrospective study. *Intern Med J* 2020;50(9):1085-90. <https://doi.org/10.1111/imj.14670>
33. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(8):e474-e484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
34. Atal S, Fatima Z. IL-6 inhibitors in the treatment of serious COVID-19: A promising therapy? *Pharmaceut Med* 2020;34(4):223-31. <https://doi.org/10.1007/s40290-020-00342-z>
35. Thoguluva Chandrasekar V, Venkatesalu B, Patel HK, et al. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2021;93(2):775-85. <https://doi.org/10.1002/jmv.26302>
36. Talaie H, Hosseini SM, Nazari M, et al. Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Daru* 2020;28(2):765-77. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00367-4>
37. Kim MS, An MH, Kim WJ, et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17(12):e1003501. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003501>
38. Misra S, Nath M, Hadda V, et al. Efficacy of various treatment modalities for nCoV-2019: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2020;50(11):e13383. <https://doi.org/10.1111/eci.13383>
39. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damla M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020;S1198-743X(20)30690-X.
40. Kotak S, Khatri M, Malik M, et al. Use of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of current evidence. *Cureus* 2020;12(10):e10869. <https://doi.org/10.7759/cureus.10869>
41. Berardicurti O, Ruscitti P, Ursini F, et al. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(6):1247-54.
42. Boregowda U, Perisetti A, Nanjappa A, et al. Addition of tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:586221. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.586221>
43. Lan SH, Lai CC, Huang HT, et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(3):106103. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106103>
44. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93(3):1620-30. <https://doi.org/10.1002/jmv.26509>
45. Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: A rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis* 2021;72(11):e742-e749. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1445>
46. Zhao M, Lu J, Tang Y, et al. Tocilizumab for treating COVID-19: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;1-9. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03017-5>
47. Ulhaq ZS, Soraya GV. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(12):548-56. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.002>
48. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(1):20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
49. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):32-40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>
50. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother* 2021;133:110825. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110825>
51. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383(24):2333-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>
52. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):24-31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>
53. Ramiro S, Mostard RLM, Magro-Checa C, et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: Results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis* 2020;79(9):1143-51. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218479>
54. Rodríguez-Molinero A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, et al; COVID-19 research group of CSAPG. Matched cohort study on the efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19. *One Health* 2021;12:100214. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100214>
55. Castelnovo L, Tamburello A, Lurati A, et al. Anti-IL6 treatment of serious COVID-19 disease: A monocentric retrospective experience. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(1):e23582. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023582>
56. Tian J, Zhang M, Jin M, et al. Repurposed Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19. *J Immunol* 2021;206(3):599-606. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000981>
57. Fisher MJ, Marcos Raymundo LA, Monteforte M, et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int J Infect Dis* 2020;103:536-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.021>
58. 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(10):e603-e612. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0)
59. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa954. <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20117358>
60. Vu CA, DeRonde KJ, Vega AD, et al. Effects of Tocilizumab in COVID-19 patients: A cohort study. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):964. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05701-4>

-
61. Smoke SM, Raja K, Hilden P, et al. Early clinical outcomes with tocilizumab for severe COVID-19: A two-centre retrospective study. *Int J Antimicrob Agents* 2020:106265. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106265>
 62. Meleveedu KS, Miskovsky J, Meharg J, et al. Tocilizumab for severe COVID-19 related illness - A community academic medical center experience. *Cytokine X* 2020;2(4):100035. <https://doi.org/10.1016/j.cytomx.2020.100035>

TEDAVİ-ANTİVİRAL DIŞI TEDAVİ

Kortikosteroid Tedavisi

Yeşim Taşova¹, Nurettin Erben², Selma Ateş³, Aslıhan Candevir¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Giriş

COVID-19 enfeksiyonunda gelişen hiperenflamatuvar durum kortikosteroidler başta olmak üzere immünomodulatorlerin kullanımını pandeminin ilk günlerinde gündeme getirmiştir.

Öte yandan influensa MERS, SARS vb. viral solunum yolu enfeksiyonlarında yapılan gözlemsel çalışmalarda kortikosteroid kullanımının sağkalıma yararı olmadığı hatta zararlı olduğunun gösterilmesi (viral klirensde gecikme, avasküler nekroz, psikoz, DM gibi) nedeniyle COVID-19 kortikosteroid kullanımına pandeminin erken dönemlerinde ihtiyat ile yaklaşılmıştır (1-3).

Neden Kortikosteroidler?

COVID-19 enfeksiyonu asemptomatikten kritik hastalığa kadar giden geniş bir klinik spektrum göstermektedir. Bazı risk faktörleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş olsa bile öngörülemeyen klinik tablolar gelişmektedir. Olguların %17-41'de ARDS gelişmekte ve MV gerektirebilmektedir. Bu hastalarda yüksek mortalite oranları hastaların MV gerektirmeden veya MV süresini kısaltarak yönetilmesi böylece mortalitenin azaltılması pandeminin başından bu yana hedeflenmiştir (4).

Kortikosteroidler 20 yıldan uzun süredir patenti olan ucuz, her yerde bulunabilen, güçlü anti-enflamatuvar ve antifibrotik özelliklere sahip ilaçlardır.

COVID-19 öncesinde de ARDS'li hastalarda doku homeostazını eski haline getirmek ve yaygın alveolar hasarın ve ekstrapulmoner organ disfonksiyonunun çözülmesini hızlandırmak için uzun süreli düşük-orta doz kortikosteroid tedavisi (KST) kullanılmaktadır (5). Kritik hastalarda gelişen ARDS tedavi için oluşturulan bir kılavuzda dokuz RKÇ çalışmanın incelenmesi sonunda ARDS'de en az yedi gün (KST metilprednizolon veya hidrokortizon) kullanılan hastalarda MV süresinin kısaltıldığı (7,1 gün %95 GA 3,2-10,9) ve sağkalımın arttığını (relatif risk 0,64; %95 GA 0,46-0,89) göstererek metilprednizolon tedavisi için şartlı bir öneride bulunuldu. Geçici hiperglisemi dışında önemli bir yan etki saptanmadı. Hastanede ve daha sonra takiplerde (60 gün, dört ay, altı ay, bir yıl) sağkalım yararı gösterildi (5). İspanya'da yapılan bir randomize kontrollü çalışmada (DEXA-ARDS çalışması, n= 277) orta ve şiddetli ARDS olan ve düşük tidal volüm alan hastalarda erken dönemde 10 gün verilen deksametazon ile MV süresinin kısaltıldığı (mean difference= 5,9 gün;

%95 GA 2,7-9,1) ve tüm nedenlerden mortalitenin (mean difference= %15,3; %95 GA 4,9-25,9) azaldığını göstermişlerdir (6). İki meta-analizin verilerinin ortak değerlendirilmesi sonucunda (10 RKÇ ve 1093 hasta) aynı sonuçların pekiştiği söylenmektedir (6).

COVID-19 enfeksiyonunda gözlenen enflamasyon ve koagülasyonda gelişen disregülasyona bağlı gelişen akciğer hasarı ve çoklu organ disfonksiyonunun önlenmesi amacıyla diğer nedenlere bağlı gelişen ARDS'lerde olduğu gibi enflamasyon-pıhtılaşma-fibroproliferasyonu down regülasyonunu sağlamak ve böylece uzun süreli sitokin yanıtını önlemek, pnömone ve sistemik enflamasyonun çözülmesini hızlandırmak amacıyla KST ön plana çıkmıştır. Ek olarak, buzlu cam opasitelerinin BT bulguları ve hiyalin membran ve enflamatuvar eksüdaların histolojik bulguları kortikosteroidde yanıt veren enflamatuvar akciğer hastalığı ile uyumludur (4).

İlk dönemlerde korkulan kortikosteroid kullanımı ile viral klirenste gecikme COVID-19 hastaları için önemli olan ve mortaliteye yol açan durumun düzensiz sistemik enflamasyon olduğu gerçeği steroid kullanımı öne çıkarmıştır. Viral klirensin gecikmesi ile kritik hastanın durumunun kötüleştiğini gösteren kanıt olmadığı gibi bunun sitokin fırtınasından daha tehlikeli olduğu da açık değildir (7-9).

Kortikosteroidlerin yukarıda bahsedilen deneyimlerden yola çıkarak kısa süreli kullanımının nispeten güvenli ve sonuçlarının ölçülebilir olması nedeni ile COVID-19 enfeksiyonunda uygun dönemde kullanılabileceği öngörüldü (7-9).

Öte yandan kortikosteroid tedavisinin hangi hastada, hastalığın hangi evresinde başlandığına dikkat edilmesi çalışmaların değerlendirilmesi açısından önemlidir. Aşağıda DSÖ'ye göre COVID-19 klinik şiddet tanımları gösterilmiştir:

- **Kritik hasta:** Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok veya normalde mekanik ventilasyon (invazif veya non-invazif) veya vazopressör tedavisi gibi yaşamı sürdüren tedavilerin sağlanmasını gerektiren diğer durumlar için gereken kriterlerle tanımlanır.
- **Şiddetli hasta:** Aşağıda tanımlanan durumların herhangi biri:

- Oda havasında oksijen saturasyonu < %90
- Solunum sayısı > 30/dk erişkin ve >5 yaş çocuk; ≥40/dk 1-5 yaş; ≥50 11-2 ay; ≥ 60/dk <2 ay
- Şiddetli solunum bulguları (aksesuar kas kullanımı, çocuklarda göğüs duvarında çok şiddetli içe çekme, santral siyanoz vb)

- **Şiddetli olmayan hasta:** Yukardaki kriterlerden hiçbirisi yoktur.

COVID-19'da bugüne kadar uygulanan diğer tüm tedavi yaklaşımlarında olduğu gibi kortikosteroid tedavisinin zamanlamasının önemi çalışmalarda da gösterilmiştir. Zamanlama COVID-19'da tanımlanmış üç klinik evreye değerlendirilmektedir. Bu evreler özetle aşağıda tanımlanmıştır (1):

- Evre I: Viral yanıt dönemi (viral replikasyon evresi)
- Evre II: Pulmoner faz; IIa hipoksemi yok IIb hipoksemi var
- Evre III: Hiperenflamasyon olduğu dönem
- Kortikosteroidlerin bugüne kadar yararı olduğu gösterilen çalışmalarda erken pulmoner evrede (pulmoner faz IIa) kullanımının yararı gösterilmiştir. Hafif ve destek oksijen tedavisi gerektirmeyen olgularda kullanımı önerilmemektedir (8).

Yukardaki bilgilerden yola çıkarak yapılan İngiltere'de 176 hastanede yapılan RÇK ve açık etiketli RECOVERY çalışmasında 6 mg/gün deksametazon, 10 gün kullanımı ile aşağıdakilerde azalma sağlanmıştır (7).

I. Yirmi sekiz günlük mortalite (rate ratio 0,83 %95 GA 0,75-0,93)

II. Hastanede kalış süresi

III. İnvazif MV ilerleme

Mortalite de en fazla azalma görülen gruplar:

I. Oksijen desteği alan veya MV olan hastalar

II. Solunum destek ihtiyacı olmayanlarda ise düzelme olmadı

DSÖ'de RECOVERY çalışmasının yanında yedi tane daha çalışmayı değerlendirdiği metanalizinde mortalite, invazif MV ihtiyacı, ilaç kesilmesini gerektirecek yan etki, hastane yatış süresi, semptomların rezolüsyon zamanı, yoğun bakımda kalma süresi ve MV kalma süresine göre kortikosteroid önerilerini yayınladı. Mortalite kritik ve şiddetli hastalığı olanlarda %8,7 vs %6,7 azalmasına dayanarak bu hasta grubunda kullanımı önerirken şiddetli hastalığı olmayanlarda önermemiştir (8).

DSÖ bu çalışmalara göre kortikosteroidler deksametazon 6 mg/gün oral veya IV veya hidrokortizon 3x50 mg IV, 7-10 gün şeklinde olmuştur.

- COVID-19'da yapılan ve halen süren çalışmalar vardır. Tablo 1'de bu çalışmalar özetlenmiştir. Bu çalışmaların

önemli bir kısmında RECOVERY çalışmasının yukardaki sonuçları elde edilmiş iken bir kısmında da tam tersi sonuçlar hatta kortikosteroidlerin zararlı olabileceği bile öne sürülmüştür.

- Bugüne kadar yayınlanan çalışmaları değerlendirirken retrospektif ve gözlemsel çalışmaların çok olmasının yanı sıra bazı randomize kontrollü çalışmalarda bile kontrol ve tedavi grubun bazal özelliklerinin farklı olması, eşlik eden hastalıkların tanımlanmaması/eksik tanımlanması, vaka tanımlarının farklı olması, kritik hasta içeren çalışmaların çoğu ARDS olan hastaları içeriyor olması, kullanılan kortikosteroid tipi ve dozlarının farklı olması, tedavi yararının değerlendirildiği son noktaların farklı olması (örneğin sonlanım noktalarına 14. gün, 28. gün veya 30. günde bakılması, taburcu sonrası takip edilmemesi gibi), özellikle randomize olmayan çalışmalarda karıştırıcı faktörlerin uzaklaştırılamaması nedeni ile yanlılık riski yüksek olması göz önünde tutulmalıdır. RECOVERY gibi randomize bir çalışma da bile sınırlamalar olduğunu unutmamak gerekir: Açık etiketli olması, katılımcı ve çalışma personelinin kör olmaması, yan etki, diğer birlikte kullanılan ilaçların etkisinin belirtilmemesi, pediatrik, gebe ve komorbiti olan hasta gibi diğer özel hasta gruplarındaki etkileri verilmemiş olması gibi. Yine çalışmalarda solunum desteğinin tipi heterojendir: Çalışmalarda kritik olmayan ve MV dışında oksijen alan hastalar olarak 1-10 mL/dk ek oksijen alımından HFO verilen hastaların hepsi alınmıştır. Bu açık noktaları araştırılması için randomize, kontrollü, çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmalarda açık kalan ve araştırılması gereken alanlar aşağıda özetlenmiştir: (8-12)

- Kortikosteroid tipleri ve farklı dozların sonuca etkisi belirlenmelidir.
- Tedaviye başlamanın optimal zamanının belirlenmesi gereklidir.
- Belirli hasta gruplarında kortikosteroidlerin yararı/zararı için daha fazla veriye ihtiyaç vardır:
 - Şiddetli hastalığı olmayanların (örneğin hipoksisi olmayanlar gibi) kortikosteroid tedavisi sonuçlarının netleşmesi gereklidir.
 - Hastaların oksijen gereksinimine göre sınıflandırılması ve kor
 - >70 yaş üstünde kişilerde kortikosteroidlerin yararı olup olmadığının araştırılması,
 - Hiperglisemi, diyabetli bireylerde önemli bir risktir ve bu hasta alt grubu, steroidlerin bir risk-fayda analizinin yapılması, (örneğin RECOVERY analizinde hastaların %25 DM altta yatan komorbit olarak vardı ve bu hastalarda hipergliseminin kontrolünün önemi vurgulanmıştır).

- Çeşitli komorbid durumlarında kortikosteroidlerin risk fayda analizinin yapılması,
- Gebe ve pediyatrik hastalarda sonuçlarının araştırılması,
- Sağ kalanların 28 günden uzun dönem mortalite ve fonksiyonel sonuçlarının izlenmesi gereklidir.
- COVID-19 için kullanılan immunomodülatörler gibi diğer ilaçlar ile oluşturulan kombinasyonların etkisi araştırılmamıştır.
- Bunların sistemik kortikosteroidler ile nasıl etkileşime gireceği, sonuç üzerine etkileri,
- Şiddetli ve kritik COVID-19 için tüm araştırma ilaçları (remdesivir dahil) sistemik kortikosteroidler ile karşılaştırılmalı veya kortikosteroidler ile kombinasyonlu ve kombinasyonsuz değerlendirilme sonuçları gibi.
- Düşük doz steroid tedavisinin latent enfeksiyonları aktive edip etmediğine dair kanıt yoktur.
- Kortikosteroid tipleri ve farklı dozların sonuca etkisi belirlenmelidir.
- Tedaviye başlamanın optimal zamanın belirlenmesi gereklidir.

Mevcut veriler ışığında COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisi için elde edilen sonuçlar (8-10,12):

- COVID-19 enfeksiyonu olan her hastaya steroid verilmemelidir.
- COVID-19 enfeksiyonunda kortikosteroid tedavisi şiddetli ve kritik hasta kategorisinde yer alan ve oksijen desteği gereken hastalarda erken pulmoner evrede (pulmoner faz IIa) kullanımının yararlıdır.
- Semptomların başladıktan yedi gün ve daha sonra başlanması ilk yedi günde başlanmasından daha yararlı olabilir. Öte yandan semptomların ne zaman başladığının saptanması pratikte zordur ve hastalık şiddetini gösteren belirtiler genelde geç ortaya çıkar. Bu nedenle geç kalmaktan ise bazı şiddetli solunum sıkıntısı olan hastalarda ilk yedi gün içinde tedavi başlama riski göze alınabilir.
- Kortikosteroid tedavisinde deksametazon ve eş değer dozlarda diğerleri tercih edilebilir

Önerilen kortikosteroidler:

- Deksametazon 6 mg/gün IV veya oral, 7-10 gün veya taburcu olana kadar
- Hidrokortizon 3X50 mg/gün IV, 7-10 gün veya taburcu olana kadar
- Metilprenizolon 4x10 mg IV, 7-10 gün veya taburcu olana kadar

- Prednison 40 mg oral, 7-10 gün veya taburcu olana kadar
- Kortikosteroid tedavisinin süresinin uzatılmasının olası zararlı etkileri göz önüne alınmalıdır:
- Latent enfeksiyonların reaktivasyonu (HBV, herpesvirüs, strongyloidiasis, tüberküloz gibi)
- Hafif ve destek oksijen tedavisi gerektirmeyen olgularda ise kortikosteroidlerin kullanımı önerilmemektedir.
- Hafif ve orta şiddette hastalarda KS'nin yararı RECOVERY çalışması ve diğer çalışmalarda da gösterilmedi. RECOVERY çalışmasının da içinde olduğu kritik olmayan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada (bir RKÇ ve beş kontrollü gözlemsel çalışma) DSÖ kritik olmayan hastalarda steroid kullanımına karşı olan önerisini desteklemektedir. Orta ve hafif şiddet hastalarda (oksijen gerektirmeyen) hastalarda ölüm riskini düşük kanıt seviyesinde de olsa artırmaktadır (7,8).
- Düşük ve kısa süreli kortikosteroid tedavisin yan etkileri az görülsede özellikle hiperglisemi, hipernatremi ve hipokalemi açısından izlenmelidir. Diyabetli ve immünsupresyonu olan hastalarda kortikosteroid kullanımı gerektiğinde dikkat ile izlenmelidir.
- Kronik hastalığı nedeni ile sistemik steroid alan ve COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar tedavilerini kesmemelidir. Her hasta ayrı ayrı ilgili konunun uzmanı ile beraber değerlendirilmelidir.
- Gebelerde maternal mortaliteyi azalması ve düşük fetal yan etki riski nedeni ile oksijen ihtiyacı olan hastalarda düşük doz, kısa süreli deksametazon kullanılabilir. Ancak bu konuda veriler oldukça kısıtlıdır. Erken doğum riski olabilir. Bu bilgiler gebe kadınlar ile konuşulup onam alınarak kullanılması önerilir.
- DSÖ transdermal, inhale, yüksek doz, uzun süreli ve profilaktik amaçla kortikosteroid verilmesini yeterli kanıt olmadığı için önermemektedir (9).
- **Kortikosteroidlerin yararının gösterilemediği çalışmalar:** Bu konuda iki önemli metaanaliz ve değerlendirilmeye göre;
 - MetCOVID çalışmasında yarar gösterilmedi (11)
 - Diğer bir meta-analizde PRISMA analizi kullanıldığında 41 kalitatif sentez ve 40 kantitatif çalışma (13)
- a. COVID-19 hastaları beş kat daha fazla kortikosteroid alıyordu (OR 4,78, 2,76-8,26).
- b. Yoğun bakımda yatan ve standart bakım alan hastalar dört kat daha fazla tedavilerine kortikosteroid eklenmişti (OR 4,09,1, 89-8,84).
- c. Kortikosteroid alan hasta grubunda mortalite daha fazla idi (RR 2,01, 1,12-3,63).

- d. Kortikosteroid alan grupta taburcu oranında artış ve düzelme/iyileşmede artış saptanmadı (RR 0,79, 0,63-0,99 ve OR 0,24, 0,13-0,43).
- e. Kortikosteroid alanlar yaklaşık dört gün daha uzun yattı (4,19, 2,57-5,81)
- f. Kortikosteroid alanlarda PZR negatifliği üç gün gecikti (MD 2,42, 1,31-3,53)

COVID-19'da Yüksek Doz (Pulse) Steroid

- COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası için iyi yapılandırılmış veya kanıta dayalı bir tedavi yoktur. Öte yandan bazı uzmanlar bu tür hastalarda kortikosteroidlerle daha güçlü olarak bağışıklık sisteminin inhibisyonu amacıyla kullanılması yararlı olabileceğini öne sürmektedir. Daha yüksek dozlarda başlanarak enflamatuvar belirtilerler azaltmaya başladıkça dozun azaltılmasını şeklinde öneriler de vardır. Örneğin CoDEX çalışmasında deksametazon 20 mg/gün, beş gün ardından 10 mg/gün, beş gün daha veya taburcu olana kadar verilmesi gibi (15).
- Yüksek doz steroid (250 mg ve daha fazla MP ve eş değer dozlarda diğer kortikosteroidler) ile ilgili kanıtlar yetersizdir. İran'dan yapılan bir çalışmada örneklem sayısı az olsa da şiddetli hastalarda pulmoner dönemde yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bir kola üç gün 250 mg/gün MP verilmiş diğer kola verilmemiştir. Ancak bu çalışmada sonuçların uzun dönem takipleri, viral klirens takibi yoktur (13).

ARDS gelişen hastalarda düşük doz (0,5-1,5 mg/kg/gün) ve yüksek doz MP (25-1000 mg/gün) karşılaştırıldığı tek merkezli retrospektif analizde (14) yüksek doz MP ile ölüm riskinin arttığı, MV ve ölümün daha fazla olduğu gösterilmiştir. Özellikle yaşlılarda daha fazla mortaliteye yol açabileceği de vurgulanmıştır.

Yüksek doz kortikosteroid ile ilgili hala kanıtlar oluşmamıştır. Bu nedenle bu tedavinin tüm tedavi olanakları tükendikten sonra dikkatli olarak seçilmiş hastalarda hasta/hasta yakını onayı ile kullanımı uygun olur. Kısa ve uzun dönem yan etkilerinin yakından izlenmesi gerekir.

Klinik Çalışmalar (Tablo 1)

Aşağıda verilen çalışmaların özeti Tablo 1'de gösterilmiştir.

Randomize kontrollü ve prospektif gözlemsel çalışmalar.

Recovery (7)

İngiltere 176 hastanede yapılan randomize kontrollü, açık etiketli, adaptatif çalışma, hastanede yatan hastalarda deksametazon 10 gün, IV veya PO verildi. Randomizasyon deksametazon verilen 2014 ve standart bakım alan 4321 hasta vardı.

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalite üzerindeki düşük doz deksametazon etkisini değerlendirmek için yapılan bu çalışmaya kanıtlı veya şüpheli

COVID-19 olguları dahil edildi. Çalışmaya alına hastaların %16 mekanik ventilasyon veya ECMO gerektirirken %60 hasta oksijen destek tedavisi (non-invazif ventilasyon veya diğer) ve %24 oksijen almıyor idi.

Primer sonlanım: Mortalite.

Sekonder sonlanım: 28 gün içinde taburcu ve MV veya ölüm.

Ön veri analizi, deksametazon alan hastalarda, tek başına standart bakım/tedavi alanlara kıyasla 28 günlük genel mortalitenin azaldığını ve en büyük yararın çalışmaya dahil olma sırasında mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda gözlemlendiğini göstermektedir (Tablo 2, 3).

Genel olarak, 28 günlük mortalite deksametazon alan hastaların %22,9 ve standart bakım alanların %25,7 olarak belirlendi. Deksametazon alan hastalarda ölüm insidansı, invaziv mekanik ventilasyon alanlarda (%29,3 vs %41,4) ve invazif mekanik ventilasyon olmaksızın ek oksijen alanlarda (%23,3'e karşı %26,2) standart bakım grubundakinden daha düşüktü (Tablo 2).

Bazalde solunum desteğine ihtiyaç duymayan hastalarda zarar olasılığı vardı; standart bakıma kıyasla deksametazon alan bu tür hastalarda ölüm insidansı sırası ile %17,8'e karşı %14 idi (Tablo 2).

Ölüm için randomizasyonda MV olanlar değerlendirme dışı bırakıldı.

Ayrıca semptom başlangıcı >7 gün olanlarda daha erken olanlara göre deksametazon mortalite azaltma etkisi daha belirgin idi. Bazalde MV'da olan hastalarda hastanede daha kısa süreli yatış, 28 gün içinde daha yüksek taburculuk olasılığı gösterildi (Tablo 3).

WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group REACT (8)

- Çoğu hastanın RECOVERY çalışmasında olduğu 12 ülkede, kritik hastaları içeren sistemik kortikosteroid kullanılan yedi randomize kontrollü çalışmanın alındığı bir prospektif bir metaanalizdir. Çalışmaya 1703 hasta alındı. RECOVERY çalışmasında başlangıçta hastaların %16 MV veya ECMO, %60 oksijen (non-invazif ventilasyon veya diğer) ve %24 oksijen almıyordu. Diğer çalışmalarda ise 700 yakın kritik hasta ve sadece 63 hasta kritik olmayan hasta idi. Kritik hastaların 4/5 mekanik ventilasyonda, yaklaşık ½ kst alıyor diğer yarısı almıyor.

Primer sonlanım tüm nedenlerden mortalite oranı, 30 gün (beş çalışma), 21 gün (bir çalışma), 30 gün (bir çalışma). Bu meta analizin dahil edilen çalışmalar sonuçları Tablo 3'de ve mortalite oranları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Kortikosteroid verilen kolda standart bakım alan/plasebo koluna göre ile 28 günde tüm nedenlerden mortalite azaldı (222/678 ölüm vs 425/1025 ölüm). Kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltma etkisi randomizasyonda MV verilmeyen kritik

Tablo 1. Kortikosteroid çalışmalarının özellikleri

Çalışma	Kortikosteroid Doz ve Süre	Randomizasyon Steroid alan/Standart Bakım/Tedavi	Sonuç Göstergeleri	Çalışmadaki Sıkıntılar, Sınırlamalar	Sonuç
RECOVERY RKÇ, açık etiketli, adaptatif çalışma İngiltere 176 hastane, hastanede yatan hastalar	Deksameta zon 6 mg/gün 10 gün IV veya PO	2014/4321	Primer sonlanım: Mortalite sekonder sonlanım: 28 gün içinde taburcu ve MV veya ölüm	Katılımcı ve çalışma personeli kör değil randomize ama açık etiketli yan etki, diğer birlikte kullanılan ilaçların etkisi pediatrik ve gebe hasta, komorbiti olan hasta gibi diğer özel hasta gruplarındaki etkileri verilmedi. MV gerektirmeyen ama oksijen gerektiren hastaların hastalık şiddeti değişkendir ve bu heterojen grupta DEXA yararı açık değildir, yarar HFO veya yüksek seviyeli destek oksijen gerektiren hastalar ile mi sınırlı belli değil. >80 yaş olanlar (%1) oksijen gereksinimi sorgulanmadan oksijen almış olabilirler. MV gereksinimi yaşa göre 80 yaş > ve < farklı mı?	Oksijen desteği gerektiren hastalarda 28 günlük mortaliteyi azaltır (deksa 6 mg) en belirgin yarar MV olan hastalarda görüldü. Bazalde solunum desteğine ihtiyaç duymayan hastalarda zarar olasılığı vardı.
WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group REACT (8) 7 RKÇ	Deksameta zon, metilprednizolon, hidrokortizon	678/1025	Primer sonlanım: Otuz günde tüm nedenlerden ölüm sekonder sonlanım: Ciddi yan etki	Kritik hasta tanımları farklı (Oksijen desteği > 10 L/dakika gerekliliğinden orta ila şiddetli akut ARDS'li entübasyon gerekliliğine kadar) kortikosteroid dozu farklı (üç çalışmada yüksek doz ve dört çalışmada düşük doz) Kontrol grubu beş çalışmada SOC iken iki çalışmada plasebo kontrollü kortikosteroid süresi yan etki raporlama RECOVERY çalışması tüm metaanalizde hastaların %59,1 içeriyor. Üç çalışmada <50 hasta var. Bazı çalışmalar RECOVERY çalışmalarının sonuçlarının yayınlanmasından sonra erkenden sonuçlandırılmıştır. Bazı çalışmalarda sadece kanıtlı COVID-19 hastaları alınırken bazılarında şüphelilerde dahil edilmiştir.	Kortikosteroid verilen kolda standart bakım alan/plasebo koluna göre ile 28 günde tüm nedenlerden mortalite azaldı. Kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltma etkisi randomizasyon da MV verilmeyen kritik hastalarda ve ayrıca RECOVERY çalışmasında invazif veya non-invazif destek oksijen gerektiren ama randomizasyon da MV verilmeyen hastalarda belirgin/önemli olarak görüldü. MV ihtiyacı azaldı. Deksametazon ve hidrokortikozn mortaliteye etkileri benzer idi. Yan etkilerin artmadığına dair kanı var ama kanıt yeterli değildir.

Tablo 1. Kortikosteroid çalışmalarının özellikleri (devamı)

Çalışma	Kortikosteroid Doz ve Süre	Randomizasyon Steroid alan/Standart bakım/Tedavi	Sonuç Göstergeleri	Çalışmadaki Sıkıntılar, Sınırlamalar	Sonuç
The CoDEX Randomized Clinical Trial RKÇ, açık etiketli, çok merkezli COVID-19 ilişkili orta/şiddetli ARDS olan MV'daki hastalar Brezilya, 41 YBÜ (15)	Deksameta zon IV 20 mg/gün, beş gün takiben 10 mg/gün beş gün veya YB çıkana kadar vs standart bakım/tedavi	151/148	Primer sonlanım: İlk 28 günde ventilatör gerekmeyen gün (yaşadığı gün ve MV gereksinimi olmadığı gün sayısı). Sekonder sonlanım: 28 gün içinde mortalite, YB - free gün ve MV süresi	Açık etiketli Çalışma, RECOVERY denemesinden gelen veriler yayınlandıktan sonra kaydı durdurduğu için bazı sonuçları değerlendirmek için yetersizdi. Çalışma sırasında, standart bakım grubundaki hastaların %35'i çeşitli nedenler ile steroid verildi sekiz şok, bronkospazm veya başka nedenlerle) Hastaneden 28 gün önce taburcu edilen hastalar hastanede yatış ve ölüm açısından takip edilmedi.	Yirmi sekiz günde ventilatör gerekmeyen gün sayısı deksametazon grubunda daha fazla idi. Yirmi sekiz günlük tüm nedenlerden mortalite oranı arasında fark yok. YB-free gün sayısında fark yok. MV kalma süresinde fark yok. DSÖ 6 puanlık klinik durum değerlendirme ölçeğinin 15 gün değerlendirilmesinde steroid grubu daha iyi idi (p= 0,07) 28 günlük Post-hoc analizde 28 gün içinde taburcu oranında fark yok. Post-hoc analizde 15. günde kümülatif ölüm veya MV DEXA grubunda daha düşük. Yan etkiler arasında fark yok idi.
CAPE- COVID randomize, çift kör akut solunum yetmezliği olan kritik hastalar Fransa, dokuz YBÜ (16)	Hidrokortizon IV devamlı infüzyon 200 mg/gün yedi gün, 100 mg/gün dört gün ve takiben 50 mg/gün üç gün (total 14 gün) vs plasebo	76/73	Primer sonlanım: 21. günde tedavi başarısızlığı (ölüm, MV veya HFO bağımlılığın devam etmesi) Sekonder sonlanım: Entübasyon oksijenasyon ve kurtarma stratejisi	Çalışma RECOVERY çalışması sonuçlarından sonra erken sonlandırıldı. Bu nedenle primer sonlanım noktalarının istatistiksel ve klinik olarak farklılıklarının saptamak için çalışmanın gücü azaldı. Hasta sayısı az, komorbiditler kaydedilmedi, etnik köken ve ırk kaydedilmedi.	Tedavi başarısızlığı hidrokortizon grubunda daha az ama istatistiksel fark yok. Sekonder sonlanım noktalarında fark yok. YE Pulmemboli nedeni ile kardiyak arrest, serebral vaskülit, ve intraabdominal hemoraji-Hidro grubunda üç hasta

Tablo 1. Kortikosteroid çalışmalarının özellikleri (devamı)

Çalışma	Kortikosteroid Doz ve Süre	Randomizasyon Steroid alan/Standart Bakım/Tedavi	Sonuç Göstergeleri	Çalışmadaki Sıkıntılar, Sınırlamalar	Sonuç
REMAP-CAP (17) RKÇ, uluslararası (sekiz ülke) açık etiketli, "The Randomised, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform Trial" (birden çok müdahaleyi test eden uyarlanabilir bir platform denemesi kullandı). Şüpheli/ kanıtlı COVID-19 hastası solunum veya KVS desteği için YBÜ yatan hasta	Hidrokortiz on IV, fix yedi gün 4x50 mg veya 100 mg hidrokortiz on veya şok klinik bulguları varsa hidrokortizon IV 4x50 mg/gün (28 güne kadar) veya hidrokortizon vye diğer kortikosteroidler verilmedi.	Sırası ile 137/141/101	Primer sonlanım: Yirmi bir gün içinde organ desteksiz gün sayısı (canlı ve YB dayalı KV ve/veya solunum desteksi gün sayısı) Sekonder sonlanım: On dördüncü günde hastane mortalitesi, YB ve hastanede yatış süresi, solunum desteği gerekmeyen gün sayısı, kardiyovasküler destek gerekmeyen gün sayısı, bazalde ventile olmayan hastalarda invazif MV, ECMO veya ölüme ilerleme olarak belirlenen birleşik sonuç, DSÖ klinik durum değerlendirme ölçeğindeki (değerlendirmesi	RECOVERY denemesinin sonuçları açıklandıktan ve hiçbir tedavi stratejisi, istatistiksel üstünlük için önceden belirlenmiş kriterleri karşılamadan erken sonlandırılmıştır.	Kortikosteroidler, fix hidrokortizon veya şoka bağlı hidrokortizon grubunda destek gerekmeyen günleri önemli ölçüde artırmadı, ancak denemenin erken sonlandırılması, çalışma kolları arasındaki farkı tespit etmek için sınırlı güce yol açtı. YE hidrokortizon grubunda saptandı (%2,6).
METCOVID (11) RKÇ, paralel çift kör, plasebo kontrollü, FazIIb çalışması şüpheli COVID-19 olan ve hastanede takip edilen hastalar tek merkez, Brezilya	Metilpredni zolon 0,5 mg/kg/gün, günde iki kez, beş gün vs plasebo	194/199 %81,3 PCR ile konfirme edildi.	Primer sonlanım: Yirmi sekiz günlük mortalite sekonder sonlanım: Erken mortalite (7-14 gün), yedi günde orotrakeal entübasyon gerekliliği, yedi günde oksijen indeksinin ($PaO_2/FiO_2 < 100$) oranı	Tek merkezli, örneklem büyüklüğü orta seviyede, semptomların başlangıcı ile tedaviye başlama arasındaki süre diğer kortikosteroid çalışmalarına göre daha uzun, daha kısa tedavi süresi ve RECOVERY çalışmasına göre daha yüksek eş değer MP kullanımı, hasta gruplarında bazalde yüksek bazal mortalite olması	Yirmi sekiz günlük mortalite açısından iki grup arasında fark yok idi. Subgrup analizinde > 60 yaş MP alanlarda mortalite daha düşük idi. Yedinci günde viral klirens açısından da fark yok MP grubunda daha fazla insülin gerektirir.

Tablo 1. Kortikosteroid çalışmalarının özellikleri (devamı)

Çalışma	Kortikosteroid Doz ve Süre	Randomizasyon Steroid alan/Standart Bakım/Tedavi	Sonuç Göstergeleri	Çalışmadaki Sıkıntılar, Sınırlamalar	Sonuç
Prolonged low-dose methylpredni solone in patients with severe COVID-19 pneumonia (1,8).	MP vs SOC MP tedavi grubunda, yükleme dozu IV infüzyon 80 mg takiben 80 mg/gün (10 mL/st),	83/90	Primer sonlanım: Yirmi sekiz gün içinde tüm nedenlerden ölüm, YB kabul ve entübasyon	Merkezin etkilerini kontrol edilmedi ve saha araştırmacıları kör değildi.	Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalarda, uzun süreli, düşük dozlu MP tedavisinin erken uygulanması, önemli ölçüde daha düşük ölüm + entübasyon + YBÜ girişi gereksinimi ve hastane kalışı azalttı.
Çok merkezli, gözlemsel çalışma uzamış düşük doz MP tedavisi Hastanede yatan COVID-19 hastaları 14 YBÜ, İtalya	en az sekiz gün, PaO ₂ /FiO ₂ (P/F ratio) >350 mm Hg veya CRP levels <20 mg/L olana kadar. Takiben günde iki kez oral 16 mg veya 20 mg IV, P/F oranı >400 mm Hg veya CRP seviyesi normalin <%20 oluncaya kadar		Sekonder sonlanım: Ateş süresi, virüs klinisi, hastanede kalma süresi,		Yan etkiler açısından fark yok ama hiperglisemi ve hafif ajitasyon MP grubunda daha fazladır.
GLUCOVİD (19) Çok merkezli, kısmen randomize, tercihli, açık etiketli çalışma, COVID-19 pnömonisi olan, oksijen satürasyonu bozulan ve biyokimyasal olarak hiperenflamasyon sendromu bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edildi.	MP vs standart bakım 40 mg/12 st, üç gün sonra 20 mg/12 st üç gün	85/22	Birleşik primer sonlanım: Ölüm, YBÜ kabul, non-invazif ventilasyon (NIV) Sekonder sonlanım: Primer sonlanım noktaları ayrı ayrı değerlendirildi ve laboratuvar parametrelerine bakıldı.	Küçük örneklem grubu Bazal olarak farklılıklar	MP, enflamatuvar aktivasyon kanıtı olan orta/şiddetli hastalığı olan hastalarda faydalıdır.

Tablo 1. Kortikosteroid çalışmalarının özellikleri (devamı)

Çalışma	Kortikosteroid Doz ve Süre	Randomizasyon Steroid alan/Standart Bakım/Tedavi	Sonuç Göstergeleri	Çalışmadaki Sıkıntılar, Sınırlamalar	Sonuç
Clinical outcomes associated with methylpredni solone in mechanically ventilated patients with COVID-19 (20)	MP 80 mg/gün max semptomlar başlamasından 5- 7 gün geçti ise verildi.	48/69	Primer sonlanım: Yirmi sekiz günde ventilatörsüz gün sayısı	Sadece MV hastaları içer-mesi, daha hafif olgularda ki etkinin değerlendirile-memesi	Ortalama ventilatör-free gün MP alanlarda daha uzun
Vaka kontrollü, MV olan ARDS'li hastalar	Beş gün ve gerek görülürse uzatıldı.		Sekonder sonlanım: Ekstübasyon, mortalite, taburcu, pozitif kültür ve hiperglisemi	Tek merkez	Ekstübasyon olasılığı MP alanlarda arttı.
Tek merkez, NY				Örneklem sayısı küçük	Mortalitede önemli bir fark yoktu. Çoklu değişkenli analizde sadece MP kullanımı ven-tilatör-free gün sayısı daha yüksek idi (p= 0,045)
					Pozitif kültür insidansı ve hiperglisemi iki grupta da aynıydı.
Efficacy evaluation of early, low-dose, short- term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study. (21)	Metilpredni zolon vs standart bakım	55/420	Primer sonlanım: Ciddi hastalık gelişen ve ölen hastaların oranları	Retrospektif, vaka kontrol-lü çalışma	Şiddetli hastalık gelişme oranı MP alan grupta anlamlı olarak daha yüksekti.
	50 hastaya MP 20 veya 40 mg IV/gün, 3- 5 gün ve		Sekonder sonlanım: Ateş süresi, virüsün klirens zamanı, hastanede yatış süresi ve antibiyotik kullanım oranı	Örneklem küçük (55 HS)	İkincil sonuçlar ile ilgili olarak, ateş süresi, virüs temizlenme süresi ve hastanede kalış süresinin tümü, kortikosteroid alan hastalarda, kortikosteroid almayanlara kıyasla önemli ölçüde daha uzundu
Erken, düşük doz, kısa süreli kortikosteroid, şiddetli olmayan hastanede yatan hastalarda etkinlik	Hastaneye yattıktan sonra ortalama iki günde (IQR= 1-5 gün) steroid başlandı.			Kortikosteroid tedavi grubuna şiddetli hastalığa progresyon riski daha fazla olan hastalara KST verildi; eğilim puanı eşleştirmesi, ölçülmeyen kafa karıştırıcıların bazıları için ayarlanamayabilir.	Erken, düşük dozlu, kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin, şiddetli olmayan COVID-19 pnömonisi olan hastanede yatan yetişkin hastalarda daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu, yazarlar çalışma sonuçlarının bu popülasyonda kortikosteroid kullanımını desteklemediği sonucuna varmıştır.
(şiddetli pnömonili hastalar ekarte edildi)				Rastgele olmayan çalışma tasarımının doğasında bulunan potansiyel karıştırıcı faktörler nedeniyle bu sonuçları yorumlamak zordur.	
Tek merkez, Çin				Bu sonuçlar MP dışındaki diğer kortikosteroidler için uygulanabilir olup olmadığı açık değildir.	

Tablo 1. Kortikosteroid çalışmalarının özellikleri (devamı)

Çalışma	Kortikosteroid Doz ve Süre	Randomizasyon Steroid alan/Standart Bakım/Tedavi	Sonuç Göstergeleri	Çalışmadaki Sıkıntılar, Sınırlamalar	Sonuç
Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19 (22). Retrospektif, gözlemsel çalışma Tek merkez, NY	Sistemik kortikosteroidler vs kontrol grubu (e.g., dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone, prednisone). Hastaneye yatıştan sonra 48 st içinde başladı.	140/1666	Birleşik primer sonlanım: Hastane mortalitesi veya MV gidiş Sekonder sonlanım: Birincil sonuçların bileşenleri	Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda kullanılan kortikosteroidler ve dozları belirtilmemiştir. COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisinin kullanımına rehberlik etmede CRP düzeylerinin rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.	Erken kortikosteroid kullanımı hastane mortalitesi ve MV gidiş açısından fark yok. Bununla beraber kortikosteroid kullananlarda başlangıç CRP seviyesi • ≥ 20 mg/dL ise mortalite ve MV ihtiyacı önemli olarak azalır (OR= 0,23) • < 10 mg/dL ise mortalite ve MV ihtiyacı artar (OR= 2,64) COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisinin kullanımına rehberlik etmede CRP düzeylerinin rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality (23). Şiddetli COVID-19 pn olan hastalar/ ARDS ve hiperenf-lamatuvar send olanlar dahil edildi). Tek merkezli, retrospektif farklı steroid tipleri	Kortikosteroid verilenler vs standart bakım steroid hipoksi olan hastalarda başlandı. Tedavi grubunda ARDS kriterleri dolduran oranı %64 MP 1-2 mg kg/gün ve pulse	396/67	Primer sonlanım: Hastanede mortalitesi	Retrospektif, bazal değerler tam uyumlu değildi. Farklı steroid tipleri karşılaştırıldı. Steroid çeşitleri, dozlar ve süre belirtilmemiştir.	Glukokortikoid alanlarda sağkalım daha iyi steroid tedavisi mortaliteyi %41,8 düşürdü. Hastane mortalitesi üzerine 1 mg/kg/gün MP vs pulse steroid arasında fark yok. Orta ve ağır ARDS steroid yeterli. Tek ve çoklu değişkenli analizde ileri yaş, böbrek hst, daha şiddetli ARDS ve yüksek LDH mortalite için bağımsız risk faktörüken steroid koruyucu faktördür.

Tablo 1. Kortikosteroid çalışmalarının özellikleri (devamı)

Çalışma	Kortikosteroid Doz ve Süre	Randomizasyon Steroid Alan/Standart Bakım/Tedavi	Sonuç Göstergeleri	Çalışmadaki Sıkıntılar, Sınırlamalar	Sonuç
Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19 (24). Orta ve şiddetli kanıtlı COVID-19 hastası	Erken, kısa süreli MP vs SOC MP 0,5-1 mg/kg, günde iki kez, üç gün	81/132	Kompozit primer sonlanım: YBÜ gereksinimi gelişmesi, MV gereksinimi gelişmesi ve mortalite Sekonder sonlanım: ARDS'nin gelişimi ve şiddetini, ventilatörün serbest kalmasına kadar geçen günleri, şoku, akut böbrek hasarını (AKI) ve hastanede kalış süresini (LOS) içermektedir. LOS, sadece 14 günlük minimum takip süresi içinde sağ olarak taburcu edilen hastalar için bildirilmiştir. ARDS, Berlin tanımına göre teşhis edildi ve sınıflandırıldı.	Tek merkezli, Bazal karakterlerde ufak farklılıklar var. SOC grubunda bazı hastalar altta yatan hast nedeni ile steroid aldı. Hastaların 14. gün sonucu var. YE raporlaması eksik.	YBÜ gereksinimi gelişmesi, MV gereksinimi gelişmesi ve mortalite kısa süreli ve erken dönemde MP azaldı. Erken kortikosteroid grubunda medyan hastanede kalış süresinde de önemli azalma. Çok değişkenli regresyon analizi 14 günde kompozit son noktada bağımsız bir azalma gösterdi
The proportion and effect of corticosteroid therapy for patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis (25)	43 çalışma,	6663 hasta	Sonuç kriterleri: KST alan hasta oranı, viral klirens ve mortalite	Erken dönem retrospektif kohort çalışmaları, örneklem küçük olan çalışmalar, tarihsel kontrollü çalışmalar, vaka kontrollü çalışmalar	KST alanlar düşük idi (YB vs non YB)(p<0,00001)
Çin çalışmaları				Düşük seviyeli kanıt	Şiddetli vs şiddetli olmayan hastalar : Bu gruplarda steroid uygulanması arasında fark yok.
Şiddetli veya şiddetli olmayan hastalar .				Steroid dozu, başlama zamanı standart değil.	Ek olarak, kortikosteroid uygulanan şiddetli ve ciddi olmayan hastaların oranlarında önemli bir farklılık göstermedi. Şiddet derecesine göre yapılan subgroup analizinde KST YBÜ yatanlarda daha fazla uygulandı. KST uygulananlarda viral klirens önemli olarak gecikti.
					Ölen COVID-19 hastaları ile hayatta kalanlar için kortikosteroid kullanımı arasında önemli bir fark olmadığını gösterdi.
					Bu sonuç, mortalitenin kortikosteroid tedavisi ile ilişkili olmadığını gösterdi.

Tablo 1. Kortikosteroid çalışmalarının özellikleri (devamı)

Çalışma	Kortikosteroid Doz ve Süre	Randomizasyon Steroid Alan/Standart Bakım/Tedavi	Sonuç Göstergeleri	Çalışmadaki Sıkıntılar, Sınırlamalar	Sonuç
The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: A systematic review and meta-analysis (26) Çin çalışmaları	15 çalışma	5270 hasta	Değerlendir me noktaları: Kritik olan ve olmayan hastalarda KST kullanımı, hastane kalma süresiyan etki (bakteriyel enfeksiyon, hiperglisemi, hipokalsemi, ve hipokalemi)	Retrospek- tif kohort çalışmaları ör- neklem küçük olan çalışma- lar, tarihsel kontrollü çalışmaları, vaka kontrollü çalışmaları Düşük seviyeli kanıt, steroid dozu, başlama zamanı stan- dard değil	Kritik hastalarda kortikosteroidlere ihtiyaç duyma olasılığı daha yüksektir. Koronavirüs pnö- monisi olan hastalarda kortikosteroid kullanımı artmış mortalite ile ilişkilidir. KST alanlar mor- talite daha yüksek daha uzun hastanede yatış daha fazla bakteriyel enfeksiyon (daha yüksek hipokalemi daha yüksek hiperglisemi daha fazla hipokalsemi).
Corticosteroids in COVID-19: Is it rational? A systematic review and meta-analysis (12). 41 kalitatif sentez, 40 kan- titatif çalışma PRISMA 2009 flow diagram					COVID-19 hastaları beş kat daha fazla KST alıyor. (OR 4,78, 2,76-8,26) YB yatan ve SOC olan hasta- lar dört kat daha fazla tedavilerine KST ekleniyor (OR 4,09, 1, 89- 8,84) kortikosteroid alan hasta grubunda daha fazla mortalite saptanıyor. (RR 2,01, 1,12- 3,63) KST alan grupta tabur oranında artış ve düzelme/iyileşme de artış saptanmadı (RR 0,79, 0,63-0,99 ve OR 0,24, 0,13- 0,43). KST yaklaşık dört gün daha uzun yattı (4,19, 2,57- 5,81). KST grubunda PZR negatifliği üç gün gecikti (MD 2,42, 1,31-3,53).
Corticosteroid use in CO-VID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical out- comes (27) 44 çalışma 31 ÇİN + 11 Avrupa + 2 Güney Amerika + 1 çalışma çok uluslu 37/44 retrospektif gözlemsel		20 197 hasta	Primer sonla- nım: kısa süreli mortalite (28, 30 gün için de hastane mortalitesi) Viral klirens (solunum örneklerinde n PZR negatif- liği) Sekonder sonlanım: MV (MV ihtiyacı, MV süresi, hastan ede kalış süresi, sekonder enfek- siyon		Tüm çalışmaların havuzlanmış sonuçlarına göre KST grubu mortalite azalır, Viral klirens zamanı KST grubunda 10-29 gün ve SOC grubunda 8-24 gün On dört çalışma, kortikosteroidler in mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bildirmiştir. Daha faz- la enfeksiyon ve antibiyotik kullanımına yönelik bir eğilim mevcuttu. Çalışmalardaki veriler kesin sonuçlara varmak için çok az olmasına rağmen, gecikmiş viral klirens sinyali ve ikincil enfeksiyon- larda bir artış olabilir.

Tablo 1. Kortikosteroid çalışmalarının özellikleri (devamı)

Çalışma	Kortikosteroid Doz ve Süre	Randomizasyon Steroid Alan/Standart Bakım/Tedavi	Sonuç Göstergeleri	Çalışmadaki Sıkıntılar, Sınırlamalar	Sonuç
Impact of corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 outcomes systematic review and meta-analysis (29)		21,350 hasta			Şiddetli hastalarda KST yarar sağladı. Yarar ve zarar açısından düşük ve yüksek doz steroidlerde fark yoktu. Düşük doz steroidler ile uzamış viral saçılım görölmedi. Yüksek ve düşük açısından literatür oldukça heterojendir. Sonuç: Kortikosteroidlerle tedavi edilen ciddi derecede hasta COVID-19 hastalarında mortalite yararı olduğuna dair kanıt gösterdi. Kortikosteroidler dünya çapında COVID-19 hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve hızla gelişen küresel bir pandemi, kortikosteroidler için en faydalı zamanlamayı ve dozlamayı tanımlamak için daha fazla yüksek kaliteli klinik denemeyi garanti etmektedir.
73 çalışma					
Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: Results from a randomised controlled clinical trial (13). Tek merkezli, RKÇ Çalışmaya alma kriterleri PaO ₂ < %90 CRP > 10 mg/L IL-6 > 6	MP 250 mg/gün, üç gün vs SOC	34/34 hasta	Primer sonlanım: Taburcu, ölüm, taburcudan bir hf sonra 3-4 adet ziyaret ile kontrol Sekonder sonlanım: Klinik ve laboratuvar parametreler	Viral yük takibi yapılamadı. Tek kör çalışma bias riski vardı. Uzun dönem MP YE izlenmedi.	Pulse MP şiddetli hastalarda pulmoner fazda yararlı olabilir.
High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: A retrospective cohort study (14) Tek merkezli İspanya retrospektif, gözlemsel çalışma	Yüksek ve standart doz MP karşılaştırması -(250-1000 mg/gün ve 0,5-1.5 mg/kg/gün)	177/396	Primer sonlanım: Mortalite Sekonder sonlanım: 1) Kombine değişkenler MV ve non-MV gereksinimi ve ölüm, 2) ARDS şiddeti (Berlin tanımlarına göre)	Tek merkezli, retrospektif, gözlemsel çalışma Karıştırıcı faktörler olabilir, o nedenle dikkatle yorumlanmalıdır.	HD MP mortalite daha fazla MV ihtiyacı ve ölüm daha fazla Şiddetli ARDS gelişme riski her iki grupta aynıydı. Etkileşim analizi, HD'nin yalnızca yaşlı hastalarda mortaliteyi artırdığını göstermiştir.

Tablo 2. Bazalde oksijen gereksinimine göre 28 günlük mortalite (primer sonlanım)

Randomizasyonda Solunum Desteği	Deksametazon+ Standart Bakım	Standart Bakım	28 Günlük Mortalite RR (%95 GA)	p
İnvazif MV	%29,3	%41,4	0,64 (0,51-0,81)	
Sadece oksijen	%23,3	%26,2	0,82 (0,72-0,94)	
Oksijen gereksinimi yok	%17,8	%14,0	1,19 (0,91-1,55)	
Tüm hastalar	%22,4	%25,7	0,83 (95% CI= 0,75-0,93)	p< ,001)

Tablo 3. Sekonder sonlanım

Sonuç	Deksametazon + SOC %	SOC	Yaşa göre düzeltilmiş RR (%95 GA)
28 gün içinde taburcu	67,2	63,5	1,10 (1,03-1,17)
İnvazif	25,6	27,3	0,92 (0,84-1,01)
MV/ölüm*	5,7	7,8	0,77 (0,62-0,95)
iMV Ölüm	21,7	22,7	0,93 (0,84-1,03)

Ölüm için randomizasyonda MV olanlar değerlendirme dışı bırakıldı.

Tablo 4. ??

Çalışma	Yer	Tedavi Kolları	Doz
RECOVERY	Birleşik Krallık	Deksametazon vs standart bakım	6 mg/gün PO veya IV
DEXA-COVID 19	İspanya	Deksametazon vs standart bakım	20 mg/gün IV, 5 gün sonra 10 mg/gün IV, beş gün
CoDEX	Brezilya	Deksametazon vs standart bakım	20 mg/gün IV, beş gün sonra 10 mg/gün IV, beş gün
CAPE COVID	Fransa	Hidrokortizon vs plasebo	Devamlı IV infüzyon 8-14 gün (200 mg/gün to 50 mg/gün)
COVID STEROİD	Danimarka	Hidrokortizon vs plasebo	200 mg/gün IV, yedi gün
REMAP-COVID	Çok uluslu	Hidrokortizon vs standart bakım	4X 50 mg IV, yedi gün
Steroids-SARI	Çin	Metilprednizolon vs standart bakım	2X 40 mg IV, beş gün
RECOVERY	Birleşik Krallık	Deksametazon vs standart bakım	6 mg/gün PO veya IV

Tablo 4. Kortikosteroid çeşidine göre çalışma metanalizde mortalite

	OR
Deksametazon üç çalışma, 1282 hasta	OR 0,64; %95 GA, 0,50-0,82; p< 0,001
Hidrokortizon Üç çalışma, 374 hasta	OR 0,69; %95 GA, 0,43-1,12; p= 0,13
Metilprednizolon Bir çalışma, 47 hasta	OR 0,91; %95 GA, 0,29-2,87; p= 0,87
Tüm nedenlerden mortalite	0,66; %95 GA 0,53-0,82 p< 0,001

hastalarda ve ayrıca RECOVERY çalışmasında invazif veya non-invazif destek oksijen gerektiren ama randomizasyonda MV verilmeyen hastalarda belirgin/önemli olarak görüldü.

Bu meta-analizdeki katılımcıların çoğu (%57) RECOVERY çalışmasından olduğu için, gözlemlenen yararların çoğunlukla RECOVERY denemesinde kullanılan kortikosteroid olan deksametazon ile ilişkili olması muhtemeldir.

Yedi çalışmanın altısında ciddi yan etkiler rapor edilmiştir. Kortikosteroid alan hastaların %18,1'inde (354 hastanın 64'ü) ve standart bakım/tedavi veya plaseboya randomize edilen hastaların %23,4'ünde (342 hastanın 80'i) ciddi advers olaylar meydana geldi.

Bu meta-analizde,

- Kortikosteroid ve mortalite arasındaki ilişki (OR) deksametazon ve hidrokortizon için aynıydı.
- Optimal doz ve süre belirlenemedi.
- Daha yüksek dozlarda kortikosteroidlerin daha düşük dozlarda olanlara göre daha fazla fayda ile ilişkili olduğuna dair kanıt bulunmadı.

Daha sonra DSÖ 17 Temmuz 2020'de, yedisi hastalık şiddeti alt grubuna göre mortalite verileri rapor eden COVID-19 tedavisinde sistemik kortikosteroidleri değerlendiren sekiz RCT'den (7184 hasta) gelen kanıtları gözden geçirdi (9,10).

- **Sistemik kortikosteroid tedavisinin 28 günlük değerlendirilmede sonuçlar;**
- Mortalite azaldı [relative risk (RR) 0,80, 95% CI 0,70-0,91];
- Absolut etki tahmini sonuçları:
 - Tüm hastalar için (1703) 87/1000 hasta daha az ölüm, %95 GA 124-41)-kanıt gücü orta
 - Şiddetli hastalığı olanlarda da (3883 hasta) 67/1000 hasta daha az ölüm, %95 GA 100-27) (RR 0,80, 95%CI 0,70-0,92)-kanıt gücü orta
- Tersine şiddetli olmayan hastalara verildiğinde ölüm riski arttı (kanıt gücü düşük)
 - Bin beş yüz otuz beş hasta, absolut etki tahmini 39/1000 hasta, %95 GA 12 daha az-107 daha çok, RR= 1,22, 95% CI 0,93-1,61
- Ayrıca kortikosteroid tedavi invazif MV ihtiyacını azaltır (kanıt gücü orta) RR= 0,74, 95% CI 0,59-0,93).
- Aksine, ağır hastalıkta ölüm oranının azaltılması bağlamında zararlar önemsizdir.
- Kısa süreli kortikosteroid kullanımının artmış yan etki ile beraber olmadığı ancak hiperglisemi dikkat çekmiştir [absolut etki tahmini 46/1000 hasta (23-72 hasta); hipertansiyon (26/1000 hasta, 13-41 hasta)].

Bu Yayında DSÖ Önerdiği Önerilen Kortikosteroidler

- Deksametazon 6 mg/gün IV veya oral, 7-10 gün
- Hidrokortizon 3x50 mg/gün IV, 7-10 gün
- Metilprednizolon 4x10 mg IV, 7-10 gün
- Prednison 40 mg oral, 7-10 gün

The CoDEX Randomized Clinical Trial (15)

Randomize kontrollü, açık etiketli ve çok merkezli (41 yoğun bakım ünitesi, Brezilya) bir çalışma. Orta ve veya şiddetli COVID-19 bağlı gelişen ARDS ve invazif mekanik ventilasyonda olan hastalar çalışmaya dahil edildi: Deksametazon grubu vs standart bakım/tedavi grubu.

Kortikosterod grubuna deksametazon IV, 20 mg/gün, beş gün takiben 10 mg/gün beş gün veya YB çıkana kadar verildi.

Primer sonlanım: İlk 28 günde ventilatör gerekmeden gün (yaşadığı gün ve MV gereksinimi olmadığı gün sayısı).

Sekonder sonlanım: Yirmi sekiz gün içinde mortalite, YB gerektirmeyen gün ve MV süresi.

İlk 28 günde ortalama ventilatör gerektirmeyen gün sayısı deksametazon grubunda daha fazlaydı.

- Deksametazon + Standart bakım= 6,6 (%95 GA= 5,0-8,2)
- Standart bakım= 4,0 (%95 GA= 2,9-5,4)
- Fark: 2,26 (%95 GA: 0,2-4,38; p=,04)

Sekonder sonlanım noktası 28 gün içinde

- Tüm nedenlerden mortalite fark yok (%56,3 vs %61,5, HR 0,97; 95% CI, 0,72-1,31; p= 0,85).
- YB gerektirmeyen gün sayısında fark yok (DEXA grubu ort 2,1 gün; %95 GA= 1,0-4,5 gün vs. standart bakım ort 2,0 gün; %95 GA= 0,8-4,2 gün; p= 0,50).
- MV süresi fark yok (DEXA grubu ort 12,5 gün; %95 GA= 11,2-13,8 gün vs. SOC ort 13,9 gün; %95 GA, 12,7-15,1 gün; p= 0,11).
- On beşinci günde 6 puanlık DSÖ klinik durum değerlendirme ölçeğindeki (sıralı) puan değişiminde fark yoktu (OR 0,66= %95 GA, 0,39-1,13; p= 0,07).
- Yirmi sekiz gün içinde taburcu olan hasta DEXA grubunda %27,8 vs %16,9 (p= 0,07)-post-hoc analiz.
- On beşinci günde kümülatif ölüm ve MV olasılığı DEXA grubunda daha düşük-post-hoc analiz-(%67,5 vs %80,4; %95 GA 0,26-0,81; p= 0,01).
- Yan etkiler arasında fark yok.

Bu çalışma RECOVERY verileri yayınlandıktan sonra hasta alımı durdurulmuştur.

CAPE-COVID (16)

Randomize, çift kör ve dokuz yoğun bakım ünitesinde yapılan bu çalışmada yoğun bakımda yatan akut solunum yetmezliği gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hidrokortizonun 21 günlük mortalite etkisinin araştırılmıştır. Hidrokortizon IV devamlı infüzyon 200 mg/gün yedi gün, 100 mg/gün dört gün ve takiben 50 mg/gün üç gün (toplam 14 gün) vs plasebo.

Bir hastanın solunum ve genel durumu dördüncü güne kadar yeterince iyileşirse, dört gün süreyle 200 mg/gün dozunda daha kısa bir Hidrokortizon tedavi rejimi, ardından iki gün süreyle 100 mg/gün ve daha sonra 50 mg/gün iki gün (toplam sekiz gün).

- **Primer sonlanım:** Yirmi birinci günde tedavi başarısızlığı (ölüm, MV veya HFO bağımlılığın devam etmesi)

- **Sekonder sonlanım:** Entübasyon oksijenasyon ve kurtarma stratejisi

Primer sonlanım: Fark yok.

- Tedavi başarısızlığı hidrokortizon grubunda daha az ama istatistiksel fark yok (%42,1 vs %50,7, p= 0,29).

Sekonder sonlanım noktalarında fark yok.

Post-hoc analizde: Yirmi birinci günde klinik durumda istatistiksel fark yok ama hidrokortizon grubunda daha az ölüm (%14,7 vs %27,4, p= 0,06) günde taburcu hidrokortizon %57,3 vs %43,8; 21. günde hala MV olan hasta hidrokortizon %22,7 vs %23,3.

YE: Pulmoner emboli nedeni ile kardiyak arrest, serebral vaskülit, ve intraabdominal hemoraji-hidrokortizon grubunda üç hasta.

REMAP-CAP (17)

Uluslararası (sekiz ülke) yapılan randomize kontrollü, açık etiketli solunum veya kardiyovasküler destek için YBÜ yatan şüpheli/kanıtli COVID-19 hastaları dahil edildi.

Birden çok müdahaleyi test eden uyarlanabilir bir platform denemesi kullandı.

Grup 1: Kol: Hidrokortizon IV, fix yedi gün 4x50 mg veya 100 mg hidrokortizon veya

Grup 2: Şok klinik bulguları varsa Hidrokortizon IV 4x50 mg/gün (28 güne kadar) veya

Grup 3: Hidrokortizon veya diğer koritkosteroidler verilmedi.

Primer sonlanım: Yirmi bir gün içinde organ desteksiz gün sayısı (canlı ve YB dayalı KV ve/veya solunum desteksiz gün sayısı).

Sekonder sonlanım: On dördüncü günde hastane mortalitesi, YB ve hastanede yatış süresi, solunum desteği gerekmeyen gün sayısı, kardiyovasküler destek gerekmeyen gün sayısı, bazalde ventile olmayan hastalarda invazif MV, ECMO veya ölüme ilerleme olarak belirlenen birleşik sonuç, DSÖ klinik durum değerlendirme ölçeğinin (sıralı) değerlendirmesi.

- Gruplar arasında mortalite açısından önemli fark yok.
 - Fiks hidrokortizon verilen vs verilmeyenler için ortalama düzeltilmiş OR 1,43 (%95 credible interval 0,91-2,27).
 - Şok gelimesine bağlı hidrokortizon ile hidrokortizon verilmeyenler için ortalama düzeltilmiş OR 1,22 (%95 credible interval 0,76-1,94).

Yedi gün fiks hidrokortizon ve şoka bağlı hidrokortizon organ desteksiz gün sayısı olarak yarar oranı (%93 vs %80) bakımdan hidrokortizon almayan gruba göre daha yararlıdır.

METCOVID (11)

Randomize kontrollü, çift kör, plasebo kontrollü faz IIb çalışması, tek merkezli, Brezilya COVID-19 şüphesi olan hastalar

PZR sonucu çıkmadan çalışmaya alındı. Takip sırasında %81,3 PZR pozitif çıktı.

Metilprednizolon 0,5 mg/kg/gün, günde iki kez, beş gün vs plasebo çalışmaya alınırken (bazalda) tedavi grubu ve plasebo grubundaki hastaların %34 invazif MV gerektirdi. Destek oksijen gereksinimi MP grubundaki hastaların %51 plasebo grubundakilerin %45 idi.

Primer sonlanım: Yirmi sekiz günlük mortalite.

Sekonder sonlanım: Erken mortalite (7-14 gün), yedi günde orotrakeal entübasyon gerekliliği, yedi günde oksijen indeksinin ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$) oranı

28 günlük mortalite

MP grubunda %37,1 ve plasebo grubunda %38,2 idi, istatistiksel olarak önemli fark yok (p= 0,629).

Subgrup analizinde > 60 yaş MP alanlarda mortalite daha azdır (%46,4 vs %61,9). Yine >60 yaş vs ≤60 yaş (IQR) CRP daha yüksekti. *81,3 [(67,5-149,8) vs 74,7 (53,3-89,1); p= 0,0028]. KST kolu daha fazla insülin tedavisi gerektirdi.

Yazarlar, daha az şiddetli COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanırken dikkatli olunması gerektiği sonucuna varmışlardır çünkü daha genç yaş grubunda daha fazla zarara doğru bir eğilim kaydedilmiştir.

Mortalite yedinci günde MP grubunda daha iyi gibi ama 14. günde herşey tersine dönüyor.

- Yedinci gün steroid ile daha iyi (16,5%vs 23,6%, p= 0,089).
- On dördüncü gün 14 (27,3% vs 31,7%, p= 0,29).

Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. (18)

Çok merkezli, gözlemsel çalışmada, İtalya'da 14 yoğun bakım ünitesi COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi. Düşük doz uzamış metilprednizolon (MP) tedavisi, hastanın parametrelerine göre doz düzenlendi.

MP vs standart bakım/tedavi

- MP tedavi grubunda, yükleme dozu IV infüzyon 80 mg takiben 80 mg/gün (10 mL/st), en az sekiz gün, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F ratio)>350 mm Hg veya CRP seviyesi <20 mg/L olana kadar.

Takiben günde iki kez oral 16 mg veya 20 mg IV-P/F oranı> 400 mmHg veya CRP seviyesi normalin <%20 oluncaya kadar.

Birleşik primer sonlanım: Yirmi sekiz gün içinde tüm nedenlerden ölüm, YB kabul ve entübasyon.

Sekonder sonlanım: Ateş süresi, virüs klirensi, hastanede kalma süresi.

Birleşik primer sonlanım: MP vs standart bakım %22,9 vs %44,4.

- Yirmi sekiz günde MP ile yoğun bakım ünitesine giriş, invazif MV ve ölüm azalır (19 vs 40 (düzeltilmiş HR 0,41;

%95 GA, 0,24-0,72).

- Yoğun bakım ünitesine kabul %18,1 vs. %30 (15 vs 27 (p= ,07)
- Yirmi sekiz günde MP ile YBÜ giriş, invazif MV ve ölüm azalır (19 vs 40 (aHR 0,41; %95 GA, 0,24-0,72).
- Yoğun bakım ünitesine kabul %18,1 vs %30 (15 vs 27 (p= ,07)
- İnvazif MV gerektirme %16,9 vs %28,9 (14 vs. 26 (p= ,10)
- Yirmi sekiz günlük tüm nedenler ile mortalite MP kullananlarda daha düşük (7,2 vs 23,3%, düzeltilmiş HR 0,29).
 - Yirmi sekiz günde MP alanlarda daha düşük ölüm (6 vs 21; aHR 0,29, %95 GA 0,12-0,73) ve
 - Yirmi sekiz günde daha fazla MV gerektirmeyen gün sayısı (24,0 ± 9,0 vs 17,5 ± 12,8; p= 0,001)
 - Üçüncü gün CRP vs bazal, median (IQR), p< 0,001
 - Yedinci gün CRP vs bazal, median (IQR), p< 0,001
 - Üçüncü gün PaO₂ vs bazal, median (IQR), p< 0,001
 - Yedinci gün PaO₂ vs bazal, median (IQR), p= 0,09

Yan etkiler açısından fark yok ama hiperglisemi ve hafif ajitasyon MP grubunda daha fazladır.

Sonuç: Şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalarda, uzun süreli, düşük dozlu MP tedavisinin erken ve uzun süreli uygulanması, önemli ölçüde daha düşük ölüm riski (%71) ve azalmış ventilatör bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi güvenli ve viral klirensi etkilemedi. Bu bulguları doğrulayan büyük bir randomize kontrollü çalışma (RECOVERY çalışması) gerçekleştirilmiştir.

GLUCOVİD: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. (19)

Çok merkezli, kısmen randomize, tercihli, açık etiketli çalışma, COVID-19 pnömonisi olan, oksijen satürasyonu bozulan ve biyokimyasal olarak hiperenflamasyon sendromu bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Metilprednizolon (MP) vs standart bakım: MP, 40 mg/12 st, üç gün sonra 20 mg/12 st üç gün.

Birleşik primer sonlanım: Ölüm, yoğun bakım ünitesine kabul, non-invazif ventilasyon (NIV).

Sekonder sonlanım: Primer sonlanım noktaları ayrı ayrı değerlendirildi ve laboratuvar parametrelerine bakıldı.

MP kullanımı, ITT analizde yaşa göre sınıflandırılmış analizde kompozit son nokta riskinde azalma ile ilişkilendirildi (kombi- ne risk oranı -RR- 0,55 [(%95 CI 0,33-0,91); p= 0,024].

Birleşik primer sonlanım:

- Tüm hastalar (intent-to-treat) %34 vs %48: RR 0,70 (0,41-1,18)

- ≤72 yaş %16 vs %40; RR 0,40 (0,14-1,14)

- >72 yaş %48 vs %67; RR 0,66 (0,66-1,11)

Tüm hastalar (per-protocol) %24 vs %48; RR 0,50 (0,27-0,94)

MP kullanımı, ITT analizde yaşa göre sınıflandırılmış analizde kompozit son nokta riskinde azalma ile ilişkilendirildi.

Bu devam eden klinik araştırmanın ara analizi, kısa süreli metilprednizolonun şiddetli COVID-19 hastalarının klinik sonuçları üzerinde faydalı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Veriler, kortikosteroidlerin ciddi solunum yetmezliği ve ARDS gelişme riskini azaltmada klinik olarak önemli bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: MP, enflamatuvar aktivasyon kanıtı olan orta/şiddetli hastalığı olan hastalarda faydalıdır.

Clinical outcomes associated with methylprednisolone in mechanically ventilated patients with COVID-19 (20).

Vaka kontrollü çalışma, tek merkezli, New York'ta yapılan bir çalışma olup ARDS'li mekanik ventilasyonda olan hastalarda metilprednizolonun (MP) etkisi araştırılmıştır.

Primer sonlanım: Yirmi sekiz günde ventilatörsüz gün sayısı.

Sekonder sonlanım: Ekstübasyon, mortalite, taburcu, pozitif kültür ve hiperglisemi.

Ortalama ventilatör gerektirmeyen gün sayısı MP alanlarda daha uzun (6,21 ± 7,45 vs 3,14 ± 6,22; p= 0,044). Ektübasyon olasılığı MP alanlarda arttı (45% vs 21%; p= 0,021). Mortalitede önemli bir fark yoktu (19% vs 36%; p= 0,087). Çoklu değişkenli analizde sadece MP kullanımı ventilatör gerektirmeyen gün sayısı daha yüksek idi (p= 0,045). Pozitif kültür insidansı ve hiperglisemi iki grupta da aynıydı.

RETROSPEKTİF ÇALIŞMALAR

Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study (21)

Retrospektif, vaka kontrollü kortikosteroidlerin karşılaştırıldığı Çin'de yapılan bir kohort çalışmadır.

Erken, düşük doz, kısa süreli kortikosteroid, şiddetli olmayan hastanede yatan COVID-19 pnömonisi olan hastalar dahil edilmiştir.

Primer sonlanım: Ciddi hastalık gelişen ve ölen hastaların oranları.

Sekonder sonlanım: Ateş süresi, virüsün klirens zamanı, hastanede kalma süresi ve antibiyotik kullanım oranı.

Metilprednizolon (MP) vs standart bakım

- Elli hastaya MP 20 veya 40 mg IV/gün, 3-5 gün ve
- Beş hastaya oral prednizon 20 mg/gün (MP eş değer doz)
- Hastaneye yattıktan sonra ortalama iki günde (IQR 1-5 gün) steroid başlandı.

Kortikosteroid tedavi grubu vs kontrol grubu: Şiddetli hastalık gelişme oranı %12,7 vs %1,8 ($p=0,028$), HR 2,2 (%95 GA= 2,0-2,3; $p<0,001$) şiddetli hastalık zamanı için,

İkincil sonuçlar ile ilgili olarak, ateş süresi, virüs temizlenme süresi ve hastanede kalış süresinin tümü, kortikosteroid alan hastalarda, kortikosteroid almayanlara kıyasla önemli ölçüde daha uzundu.

- Ateş süresi beş gün vs üç gün
- Viral klirens zamanı 18 gün vs 11 gün
- Hastanede kalma süresi 23 vs 15 gün ($p<0,001$)
- KST olan gruptaki hastalara daha fazla antibiyotik yazıldı (%89 vs %24), antifungal daha fazla yazıldı (%7 vs %0).

Erken, düşük dozlu, kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisinin, şiddetli olmayan COVID-19 pnömonisi olan hastanede yatan yetişkin hastalarda daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu, yazarlar çalışma sonuçlarının bu popülasyonda kortikosteroid kullanımını desteklemediği sonucuna varmıştır.

Bu çalışmada, ciddi olmayan COVID-19 pnömonisi olan hastalarda metilprednizolon tedavisi, daha kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu randomize olmayan, vaka kontrol çalışmasındaki potansiyel karıştırıcı faktörler nedeniyle bu bulguyu yorumlamak zordur. Metilprednizolon tedavisinin sonuçlarının diğer kortikosteroidlerle tedaviye genellenip genellenemeyeceği açık değildir.

Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19 (22).

Retrospektif, gözlemsel çalışma, tek merkezli çalışma, New York.

Birleşik primer sonlanım: Hastane mortalitesi veya MV gidiş.

Sekonder sonlanım: Birincil sonuçların bileşenleri.

Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda kullanılan kortikosteroidler ve dozları belirtilmemiştir.

Erken kortikosteroid kullanımı hastane mortalitesi ve MV gidiş açısından fark yok. Bununla beraber kortikosteroid kullananlarda başlangıç CRP seviyesi

- ≥ 20 mg/dL ise mortalite ve MV ihtiyacı önemli olarak azalır (OR= 0,23; %95 GA 0,08-0,70).
- <10 mg/dL ise mortalite ve MV ihtiyacı artar (OR= 2,64; %95 GA 1,39-5,03).

Yazarlar, bu bulguların, sistemik kortikosteroid tedavisi için uygun COVID-19 hastalarının seçilmesinin fayda olasılığını en üst düzeye çıkarmak ve zarar riskini en aza indirmek için kritik olduğunu öne sürdüğünü belirtmektedir.

Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda kullanılan kortikosteroid dozları sağlanmamıştır. COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisinin kullanımına rehberlik etmede CRP düzeylerinin rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality (23).

Retrospektif, tek merkezli, farklı steroid çeşitlerinin olduğu bir çalışma olup şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hastalar (ARDS ve hiperenflamatuvar sendromu olan hastalar da dahil) dahil edildi. Kortikosteroid alanlar ve standart bakım alanlar karşılaştırıldı. Yüksek doz steroid kolu da değerlendirildi.

Hastanede yatan ağır COVID-19 pnömonisi olan hastalar dahil edildi ve çeşitli glukokortikoidlerin hastanedeki mortalite üzerine etkisine bakıldı.

KST hipoksi döneminde başlandı.

- Global mortalite %15,1.
- KST semptomlar başladıktan ortalama 10. günde verildi [interquartile range (IQR), 8-13 gün].
- KST alan grupta hastane mortalitesi düşüktü.
- KST alanlar vs almayanlar: %13,9 vs %23,9: HR 0,51, %95 GA 0,27-0,96, $p=0,044$.
- Steroid tedavisi mortaliteyi %41,8 düşürdü (relatif risk azalması 0,42 (%95 GA 0,048-0,65)).
- MP 1 mg/gün vs yüksek doz steroid hastane mortalitesi ile ilişkili bulunmadı (%13,5 vs %15,1, Odds ratio/HR 0,880, %95 GA 0,449-1,726, $p=0,710$).
- Tek ve çoklu değişkenli analizde ileri yaş, böbrek hst, daha şiddetli ARDS ve yüksek LDH mortalite için bağımsız risk faktörü iken steroid koruyucu faktördür.
- Glukokortikoid alanlarda sağkalım daha iyi (mortaliteyi %41,8 düşürdü).
- Hastane mortalitesi üzerine 1 mg/kg/gün MP vs pulse steroid arasında fark yok (üç gün verildi).
- Bu çalışmada steroid yüksek D-dimer ve CRP seviyelerinde olan hastalarda daha yararlı bulunmuştur.

Bu çalışmada orta ve şiddetli ARDS olan hastalarda steroid yararlı bulundu. Hafif ARDS olan olgularda da yararlı ama istatistiksel fark yok. Hipoksinin başladığı erken pulmoner dönemde (faz IIb) başlanması antienflamatuvar etkileri için daha iyi olacağı vurgulandı.

Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19 (24).

Erken, kısa süreli metilprednizolon vs standart bakım karşılaştırıldı.

Metilprednizolon: 0,5-1 mg/kg, günde iki kez, üç gün.

Birleşik primer sonlanım: YBÜ gereksinimi gelişmesi, MV gereksinimi gelişmesi ve mortalite.

Sekonder sonlanım: ARDS'nin gelişimi ve şiddetini, ventilatörün serbest kalmasına kadar geçen günleri, şoku, akut böbrek hasarını ve hastanede kalış süresini (LOS) içermektedir. LOS,

sadece 14 günlük minimum takip süresi içinde sağ olarak taburcu edilen hastalar için bildirilmiştir. ARDS, Berlin tanımına göre teşhis edildi ve sınıflandırıldı.

Birleşik primer sonlanım: erken KST alanlarda önemli olarak düşüktü (%34,9 vs %54,3, $p=0,005$). Bu işlem etkisi, bileşik son noktanın her bir bileşeninde gözlemlendi.

Erken kortikosteroid grubunda medyan hastanede kalış süresinde de önemli azalma gözlemlendi (beş vs sekiz gün, $p<0,001$). Çok değişkenli regresyon analizi, diğer faktörleri kontrol ederek 14 günde kompozit son noktada bağımsız bir azalma gösterdi (düzeltilmiş olasılık oranı: 0,41; %95 güven aralığı= ,22,77).

META-ANALİZLER (Tablo 1)

The proportion and effect of corticosteroid therapy for patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis (25).

Kırk üç çalışma, 6663 hasta, Çin'de yapılan çalışmalardan oluşturuldu. Şiddetli veya şiddetli olmayan hastalar vardı. KST alan hasta oranı düşüktü (YB vs non YB) ($p<0,00001$).

Şiddetli vs şiddetli olmayan hastalar: Bu gruplarda KST uygulanması arasında fark yok (OR= 2,36, %95 CI= 0,79-7,04, $p=0,12$).

Ek olarak, kortikosteroid uygulanan şiddetli ve ciddi olmayan hastaların oranlarında önemli bir farklılık göstermedi. Şiddet derecesine göre yapılan subgrup analizinde KST YBÜ yatanlarda daha fazla uygulandı. KST uygulananlarda viral klirens önemli olarak gecikti.

Ölen COVID-19 hastaları ile hayatta kalanlar için kortikosteroid kullanımı arasında önemli bir fark olmadığını gösterdi. Bu sonuç, mortalitenin kortikosteroid tedavisi ile ilişkili olmadığını gösterdi. (overall OR= 1,83, 95% CI= 0,87-3,84, $p=0,11$)

The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: A systematic review and meta-analysis (26).

On beş çalışma, 5270 hasta, Çin'de yapılan çalışmalar dahil edildi.

Değerlendirme noktaları: Kritik olan ve olmayan hastalarda KST kullanımı, hastane kalma süresi, yan etki (bakteriyel enfeksiyon, hiperglisemi, hipokalsemi, ve hipokalemi).

Sonuçlar

- Kritik hastalarda daha çok KST kullanıldı (Risk ratio: 1,56, %95 GA 1,28-1,90-3,94, $p<0,001$).
- KST alanlar
- 1. mortalite daha yüksek (RR= 2,11, 95% CI= 1,13-3,94, $p=0,019$),
- 2. daha uzun hastanede yatış (weighted mean difference [WMD] = 6,31, %95 CI = 5,26-7,37, $p<0,001$),
- 3. daha fazla bakteriyel enfeksiyon (RR = 2,08, 95%CI = 1,54-

2,81, $p<0,001$),

4. daha yüksek hipokalemi (RR = 2,21, 95%CI = 1,07-4,55, $p=0,032$)
5. daha yüksek hiperglisemi (RR= 1,37, %95 CI=0,68-2,76, $p=0,376$)
6. daha fazla hipokalsemi (RR= 1,35, %95 CI= 0,77-2,37, $p=0,302$).

Şiddetli rahatsızlıkları olan hastaların kortikosteroidlere ihtiyaç duyma olasılığı daha yüksektir. Koronavirüs pnömonisi olan hastalarda kortikosteroid kullanımı artmış mortalite ile ilişkilidir.

Sonuç: Kortikosteroid alan COVID-19 hastalarının oranı, kortikosteroid almayan hastalardan önemli ölçüde daha düşüktü. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonları olan deneklerde kortikosteroid kullanımı, virüs klirensini geciktirdi ve sağkalımı ikna edici bir şekilde iyileştirmede; bu nedenle, COVID-19 tedavisinde kortikosteroidler dikkatli kullanılmalıdır.

Corticosteroids in COVID-19: Is it rational? A systematic review and meta-analysis (12).

Kırk bir kalitatif sentez ve 40 kantitatif çalışma, PRISMA 2009 Flow Diagram kullanılmış.

- COVID-19 hastaları beş kat daha fazla KST alıyor. (OR= 4,78, 2,76-8,26).
- YB yatan ve SOC olan hastalar dört kat daha fazla tedavilerine KST ekleniyor (OR= 4,09, 1, 89-8,84).
- Kortikosteroid alan hasta grubunda daha fazla mortalite saptanıyor (RR= 2,01, 1,12-3,63).
- KST alan grupta tabur oranında artış ve düzelme/iyileşmede artış saptanmadı (RR= 0,79, 0,63-0,99 ve OR= 0,24, 0,13-0,43).
- KST yaklaşık dört gün daha uzun yattı (4,19, 2,57-5,81).
- KST grubunda PZR negatifliği üç gün gecikti. (MD 2,42, 1,31-3,53).

Corticosteroid use in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis on clinical outcomes (27).

Kırk dört uluslararası çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizdir (31 Çin + 11 Avrupa + iki Güney Amerika + bir çalışma çok uluslu). Bunların 37 retrospektif gözlemsel çalışmadır.

Primer sonlanım: Kısa süreli mortalite (28, 30 gün için de hastane mortalitesi) ve viral klirens (solunum örneklerinden PZR negatifliği).

Sekonder sonlanım: MV (MV ihtiyacı, MV süresi, hastanede kalış süresi, sekonder enfeksiyon.

Tüm çalışmaların havuzlanmış sonuçlarına göre kortikosteroid tedavi (KST) grubu mortalite azalır (OR= 0,72 %95 GA 0,57-0,87),

Viral klirens zamanı KST grubunda 10-29 gün ve SOC grubunda 8-24 gün.

On dört çalışma, kortikosteroidlerin mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu bildirmiştir. Daha fazla enfeksiyon ve antibiyotik kullanımına yönelik bir eğilim mevcuttur.

Hem gözlemsel çalışmalardan hem de randomize kontrollü çalışmalardan elde ettiğimiz bulgular, kortikosteroidlerin kısa vadeli mortalite üzerinde yararlı bir etkisini ve mekanik ventilasyon ihtiyacında bir azalmayı doğrulamaktadır. Çalışmalar-daki veriler kesin sonuçlara varmak için çok az olmasına rağmen, gecikmiş viral klirens sinyali ve ikincil enfeksiyonlarda bir artış olabilir.

A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19 (28).

Randomize kontrollü bir çalışma (RECOVERY) beş kontrollü gözlemsel çalışma dahil edildi.

Kritik olmayan hastalarda kortikosteroid kullanımı değerlendirildi. Sonuçlar:

- Mortalite ve diğer klinik sonuçlar açısından hafif veya orta dereceli COVID-19 hastaları için kortikosteroid tedavisinin yararlı değildir.
- Mekanik ventilasyon olmaksızın oksijen gerektiren ağır vakalarda (ciddi ancak kritik olmayan), RECOVERY denemesinin sonuçlarına ek hiçbir kanıt bulunamadı.
- DSÖ kılavuzu, "ciddi" hastalar ve "kritik" hastalar için kortikosteroid tedavisini önermektedir. Ancak kortikosteroid tedavisinin herhangi bir fayda sağlamadığına ve ciddi olmayan (hafif veya orta şiddette) hastalara zarar verebileceğine dair kanıtlar göz önüne alındığında, "şiddetli" vakalar kategorisini alt gruplara ayıran daha ileri çalışmalar yapmak, kortikosteroid tedavisi için daha doğru bir endikasyon oluşturmak için yararlı olacaktır.
- Bununla birlikte, ilk değerlendirmede oksijene ihtiyaç duymayan bazı hastalar şiddetli hastalığa doğru ilerleyebilir ve bu hastalar daha sonra kortikosteroid tedavisinden fayda görebilir; bu nedenle dikkatli izleme bu hastalar için çok önemlidir.
- "Şiddetli" hastalar için (kritik olmayan), DSÖ tavsiyeleri yalnızca RECOVERY denemesine dayanmaktadır. Bu denemedeki "şiddetli" kategorinin tanımı "mekanik ventilasyon olmadan oksijen almaktır" ve oksijenasyon durumu ile ilgili bilgi ön raporda verilmemiştir. Kortikosteroid tedavisinden yararlanma olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemek, oksijenasyon durumunu daha objektif bir şekilde değerlendirmek ve COVID-19'lu şiddetli (kritik olmayan) hastalar için en uygun tedaviyi belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Impact of corticosteroids in coronavirus disease 2019 outcomes systematic review and meta-analysis (29).

Yetmiş üç çalışma ve 21,350 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların ilk değerlendirmesinde %35,3 mekanik ventilasyonda iken %51,3 yoğun bakım ünitesinde yatan ve %40 şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olarak değerlendirildi.

Şiddetli hastalarda KST yarar sağladı. (OR= 0,65; %95 CI, 0,51-0,83; p 1/4,0006); Yarar ve zarar açısından düşük ve yüksek doz steroidlerde fark yoktu. Düşük doz steroidler ile uzamış viral saçılım görülmeydi.

Pulse/Yüksek Doz Steroid Tedavisi

Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: Results from a randomised controlled clinical trial (13).

Randomize, kontrollü, tek merkezde (İran) yapılan çalışmadır.

Erken pulmoner fazda 34 hastaya 250 mg metilprednizolon (MP) üç gün vs standart bakım ile karşılaştırıldı.

- Klinik düzelme MP alanlarda daha yüksek (%94,1 vs %57,1).
- Mortalite MP alanlarda daha düşük (%5,9 vs %42,9, p< 0,001).
- MP grubunda önemli olarak sağkalım arttı (p< 0,001, HR0,293; %95 GA 0,154-0,555).
- Şiddetli YE MP vs SOC %5,8 vs %7,1.

High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: A retrospective cohort study (14).

Tek merkezli, retropektif, gözlemsel çalışma bir çalışmadır.

Yüksek ve standart doz MP karşılaştırması -(≥ 250 mg/gün ve ≤ 1,5 mg/kg/gün)

Primer sonlanım: Mortalite

Sekonder sonlanım: 1) Kombine değişkenler MV ve non-MV gereksinimi ve ölüm, 2) ARDS şiddeti (berlin Tanımlarına göre)

HD MP'da daha kötü solunum sıkıntısı vardı ve erkek, daha yaşlı, komorbidleri olan hastalar daha fazla idi.

- Düzeltilmiş bazal karakterlerden sonra HD MP
 - mortalite daha yüksek idi (adjusted OR 2,46, 95%CI 1,59-3,81, p< 0,001)
 - MV ihtiyacı ve ölüm daha fazla (adjusted OR 2,35, p= 0,001).
- Şiddetli ARDS gelişme riski her iki grupta aynı idi
- Etkileşim analizi, HD'nin yalnızca yaşlı hastalarda mortaliteyi artırdığını göstermiştir.
- Gerçek dünya deneyimiz, özellikle yaşlı kişilerde ARDS'li şiddetli COVID-19 için 1-1,5 mg/kg/gün kortikosteroidlerin aşılmamasını tavsiye etmektedir. Bu, bu hastalarda immün tepkileri baskılamaktan çok modüle etme mantığını güçlendirir.

Sonuç olarak ARDS gelişen COVID-19'lu hastanede yatan hastalar arasında, yüksek doz kortikosteroid uygulanması, standart dozlarla kıyasla artmış mortalite ve daha yüksek MV ihtiyacı veya ölüm riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, kısa süreli orta dozda verilen kortikosteroidler bu hastalar için daha faydalı olabilir. Bununla birlikte, bu konuda daha güçlü kanıtlar sağlamak için randomize, çift kör, kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(6):757-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>
2. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004;31(4):304-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>
3. Xiao JZ, Ma L, Gao J, et al. Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2004;43(3):179-82.
4. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, et al. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by Coronavirus disease 2019. *Crit Care Explor* 2020;2(4):e0111. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000111>
5. Annane D, Pastores SM, Rochwerf B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med* 2017;45:2078-88. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000002737>
6. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone in ARDS network: Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:267-76. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)
7. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary report. *N Engl J Med* Published online July 17, 2020.
8. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
9. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (Accessed date: 10.01.2021).
10. Living WHO guideline on drugs for COVID-19 *BMJ* 2020;370:m3379.
11. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A randomised, double-blind, phase IIB, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2021;72(9):e373-e381.
12. Budhathoki P et al. Corticosteroids in COVID-19: Is it Rational? A Systematic Review and Meta-Analysis. *SN Compr Clin Med* 2020;2(12):2600-20. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00515-6>
13. Edalatfard 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;2002808. <https://doi.org/10.1183/13993003.02808-2020>
14. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, et al; COVID-HRC group. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: A retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(4):761-9. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1>
15. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
16. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761>
17. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 2020.
18. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(10):ofaa421.
19. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz delas Revillas F, et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.17.20133579v1>
20. Nelson BC, Laracy J, Shoucri S, et al. Clinical outcomes associated with methylprednisolone in mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2021;72(9):e367-e372. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1163>
21. Li Q, Li W, Jin Y, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study. *Infect Dis Ther* 2020;9(4):823-36. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00332-3>
22. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med* 2022;17(7):539-44.
23. Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(9):e01168-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01168-20>
24. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2114-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
25. Wang J, Yang W, Chen P, et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(4):e0249481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249481>
26. Yang Z, Liu J, Zhou Y, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81(1):e13-e20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283144>. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.062>

27. van Paassen et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care* 2020;24(1):696. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03400-9>
28. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep* 2020;10(1):20935. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78054-2>
29. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, et al. Impact of corticosteroids in Coronavirus disease 2019 outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Chest* 2021;159(3):1019-40. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.054>

TEDAVİ-ANTİVİRAL DIŞI TEDAVİ

Baricitinib

Yeşim Taşova¹, Nurettin Erben², Selma Ateş³, Aslıhan Candevir¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

² Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Proenflamatuvar kaskat bileşenlerini inhibe eden ajanlar ile klinik sonuçları iyileştirebileceği umuduyla potansiyel tedavi seçenekleri olarak ilgi topladı.

Bu nedenle kinaz inhibitörleri pandeminin başında antiviral ajanların yanında kullanılacak potansiyel ilaçlar olarak gündeme geldi (1-3). Ancak FDA tarafından acil kullanım onayı alan baricitinib dışında diğerlerinin klinik çalışmalar dışında kullanımı için henüz yeterli kanıt oluşmamıştır.

Kinaz İnhibitörleri (1)

Bruton'nun tirozin kinaz inhibitörleri: Acalabrutinib, ibrutinib ve zanubrutinib;

Janus Kinaz inhibitörleri: Ruxolitinib, tofacitinib baricitinib burada sadece Baricitinib'den bahsedilecektir.

SARS-CoV-2 solunum yolu hücrelerine girebilmek için ACE-2 reseptörünü kullanır. Viral endositoz için birkaç faktör gereklidir. "clathrin, adaptor protein-2 complex (AP2) ve adaptor-associated kinase-1 (AAK1)."

Antienflamatuvar ve teorik olarak antiviral etkinliği vardır. Preparat adı Olumiant olan baricitinib romatolojik hastalıklar için onay almış oral selektif bir JAK1 ve JAK2 inhibitörüdür. Geniş spektrumlu immünsupresif bir ajandır.

SARS-CoV-2 için teorik olarak antiviral ve anti-enflamatuvar etkiye sahiptir. SARS-CoV-2'nin akciğer hücrelerine girişini ve enfekte etmesini endositoz regülasyonunu konak AP2- ilişkili protein kinaz 1 (AAK1) ve siklin G-ilişkili kinaz (GAK) inhibe ederek bozar. Diğer JAK inhibitörleri gibi JAK1/2 kinazı inhibe ederek çoklu sitokin sinyalini (IL-2, IL-6, IL-12 ve interferonlar gibi) down regülasyonuna neden olur. JAK inhibitörleri steroide göre daha az yolu etkiler ve potansiyel olarak daha uygun bir yan etki profiline sahip olmasına izin verir (örn. miyopati veya deliryum yok) (1,3).

İmmünsupresif etkisi nedeni ile viral klirensi geciktirebileceği ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı arttırabileceği uyarısı yapılmıştır. Yanısıra tromboembolik olaylara da yol açabilir (1-3).

Oral olarak 4 mg gün kullanımı önerilen baricitinib oral alımı takiben hızla emilir ve 60 dk pik serum seviyesine ulaşır. Biyoyararlanımı %79 olup yiyeceklerin buna etkisi minimaldir. Barici-

tinib, 28 güne kadar minimum akümüasyon ile 1 mg ve 20 mg arasındaki tek oral dozlardan sonra doğrusal doz orantılı farmakokinetik gösterir. Hem Cmax hem de 24 saatlik konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alan (EAA24) değerleri RA hastalarında sağlıklı deneklere kıyasla sırasıyla ~%60 ve %75 artar ve RA hastalarında bireyler arası değişkenlik daha yüksektir. Orta ve ciddi böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinde maruziyet iki katı artar. Sabit durumda maksimal konsantrasyonunu 53,4 ng/mL ve aynı durumda minimum konsantrasyon 6,9 ng/mL'dir. Yirmi dört saatlik eğri altında kalan alan 477,6 ng*st/mL olan baricitinibin biyoyararlanımı %79'dur. Plazma proteinine bağlanma oranı %50 ve bu konsantrasyona bağlı değildir. Ortalama dağılım volumu 1,1 L/kg olan ilacın orta derecede dokulara yayılımı olduğu düşünülür. Baricitinib hem filtrasyon hem de aktif sekresyon aracılığı ile renal yolla atılır. Yaklaşık %75 idrar ile (%69 değişmeden) ve %20 feces (%15 değişmeden) ile atılır. Sağlıklı kişilerde yarı ömrü 6-9 saattir ve RA hastalarında 12 st kadar çıkabilir. Baricitinib kreatin klirensi < 30 mL/dk olan kişilerde kullanımı önerilmez. Baricitinib hemodiyaliz ile etkili olarak temizlenir. ECMO ve devamlı renal replasman tedavisindeki durumu belli değildir (1).

Baricitinib'in sadece %6'sı özellikle CYP3A4 ile metabolize edilir. Bu nedenle orta derece karaciğer yetmezliklerinde (Child-Pugh-B) kullanılabilir.

Çocuklarda bazı otoimmün hastalıklarda kullanımı vardır. <40 kg yarı ömrü daha kısa olabilir ve doz ayarlaması gerekebilir (1,2).

Gebeler ve emziren kadınlar ile ilgi veri yoktur. Plasentayı geçip geçmediği bilinmiyor. Hayvan çalışmalarında iskelet anormallikleri ve gelişim toksitesi görülmüştür (1).

CYP450 enzimleri veya ilaç taşıyıcılarının inhibitörü veya indüleyicisi değildir. Sadece %6 kısmı CYP3A ile metabolize edilir ve bunun ketakonazol (güçlü CYP3A inhibitörü) veya rifampin (güçlü CYP3A indüleyicisi) ile birlikte kullanımda önemli klinik etkisi yoktur. Birkaç ilaç taşıyıcının (p-glikoprotein, BCRP, MATE2-K, OAT3) substratıdır bu nedenle ilaç etkileşimi açısından kontrol edilmelidir (1,2).

Baricitinib kullanımı sırasında en sık yan etkiler: Üst solunum yolu enfeksiyonu (%14-22), baş ağrısı (%11-24) ve nazofarenjitir (%11-18). Doza bağlı laboratuvar değişiklikler olabilir ve RA

Tablo 1. Baricitinib verilen ve verilmeyen kolda sonuçlar

Sonuçlar	Baricitinib (n= 20)	Baricitinib yok (n= 56)	p
Ölüm, n (%)	1 (5)	25 (45)	< ,001
ARDS, n (%)	3 (15)	15 (27)	,37
Ortalama hastanede yatış günü*	12 (5-24)	11 (3-46)	,28

gelen bilgiler doğrultusunda dikkat edilmesi gereken klinik ve laboratuvar özellikler aşağıda belirtilmiştir (1).

- Enfeksiyon ve tromboembolik olayların belirti ve bulguları,
- Serum kreatinin artış (hafif < 0,1 mg/dL)
- Absolut lenfosit ve nötrofil sayıları (RA kullanımı sırasında lenfosit< 500 hücre/mm³ ve nötrofil< 1000 hücre/mm³ olunca kesilmesi önerilir)
- Hemogloblin (RA kullanımı sırasında <8 g/dL kesilmesi önerilir)
- Platelet sayısında artış
- AST ve ALT artış
- Bilirubin artış
- CPK artışı
- LDH/HDL (uzun kullanımda) artış

Klinik Çalışmalar

Baricitinib COVID-19 enfeksiyonunda gelişen immün disregülasyonu engelleyebileceği öngörülerek yapılan ilk gözlemsel çalışmada baricitinib kolunda 2x4 mg/gün, iki gün verilmiş ve takiben 2x2 mg/gün yedi gün daha verilmiştir. Diğer kolda ise baricitinib verilmemiştir. Sonuçlar Tablo 1’de gösterilmiştir. Ayrıca baricitinib tedavisi ile kanda total lenfosit sayısının (ayrıca T ve B lenfositler için ayrı ayrı) arttığı, immünglobulin düzeylerinde artış (IgG ve IgA) ve sitokin fırtınasına katkıda bulunan sitokinlerin (TNF- alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8 gibi) seviyesinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.

Kayıt dışı kullanım olarak küçük çalışmalarda kullanılmıştır. Orta derece şiddetli kanıtlı COVID-19 olgularında bir kola lopinavir/ritonavir (2x250 mg) + baricitinib (4 mg/gün), 14 gün ve ikinci kola ise 14 gün boyunca lopinavir/r + hidroksiklorokin (400 mg/gün) verilmiştir. Bu açık etiketli çalışmada baricitinib ciddi yan etki görülmeden iyi tolere edilen bir ajan olarak dikkat çekti. Ayrıca birinci ve ikinci haftalarda solunum fonksiyonlarında önemli derecede düzelme olması ve yoğun bakım ünitesine yatışa gerek olmaması önemli bir sonuç olarak kayda girdi (6).

FDA acil kullanım onayının alınmasını ön ayak olan çalışma “National Institute of Allergy and Infectious Diseases” (NIAID) tarafından Amerika’da yapılan *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-2)’dir. Bu çalışmada orta ve şiddetli COVID-19 hastaları için randomize plasebo kontrollü, çift kör remdesivir ile birlikte kullanımında baricitinibin etkinlik ve güvenliğini değerlendi-

rilmesi amaçlanmıştır. Bir kolda (n= 515 hasta) remdesivir (≤10 gün) + baricitinib 4 mg/gün (≤14 gün) ve remdesivir + plasebo (n= 518 hasta) verilmiştir. Çalışmaya akciğer görüntülemesinde infiltrasyon ve oda havasında oksijen satürasyonu <%94 olan destek oksijen veya MV ihtiyacı olan hastalar alınmıştır (6).

Hastaların bazal değerlendirmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan klinik durum değerlendirme ölçeği Tablo 1’de gösterilmiştir.

Primer sonlanım: İyileşme zamanı (bazal hastalık derecelendirmesine göre)

Sekonder sonlanım: On beşinci günde klinik durum esas değerlendirilen noktadır. Ayrıca 29 güne kadar belirli günlerde klinik durum değerlendirme ölçeğine göre bir veya iki kategori iyileşme, taburcu zamanı, hastane kalış süresi gibi pek çok parametrede değerlendirilmiştir.

Baricitinib kolunda ortalama iyileşme zamanı yedi gün (%95 GA 6-8 gün) iken kontrol grubunda sekiz gün (%95 GA 7-9 gün) olarak saptandı. Sekonder sonlanım olan 15. günde klinik düzelme baricitinib grubunda %30 daha fazla idi (OR 1,3, %95 GA 1-1,6) idi. Alt grup analizinde yüksek akım oksijen (*high flow oxygen*, HFO) ve non-invazif ventilasyondaki hastalarda ortalama iyileşme zamanı 10 gün iken kontrol grubunda 18 gün idi (iyileşme için rate ratio 1,51; %95 GA 1,10- 2,08) idi. Yirmi sekiz günlük mortalite kombinasyon kolunda %5,1 ve kontrol grubunda %7,8 (ölüm için HR 0,65; %95 GA 0,39-1,09) idi. Mortalite açısından en fazla yarar açısından sayısal fark destek oksijen alan grup ile HFO/non-invazif ventilasyonda olan has-

Tablo 2. Hastaların klinik durumlarının değerlendirildiği sıralı ölçek

1	Hastaneye kaldırılmadı, aktivitelerde sınırlama yok
2	Hastaneye kaldırılmadı, aktivitelerde sınırlama, ve/veya evde oksijen tedavisi gerektirir
3	Hastaneye kaldırılmış, ek oksijen gerektirmeyen ve artık sürekli tıbbi bakım gerektirmeyen (hastanede kalış enfeksiyon kontrol amacıyla uzatılmışsa)
4	Hastaneye yatırılmış, ek oksijen gerektirmeyen; devam eden tıbbi bakım gerektiren (COVID-19 ile ilgili veya başka türlü)
5	Hastaneye yatırılmış, ek oksijen gerektiren
6	Hastaneye yatırılmış, noninvaziv ventilasyon veya yüksek akışlı oksijen cihazlarında
7	Hastaneye yatırılmış, invazif MV ve/veya ECMO
8	Ölüm

talarda görüldü. Sadece destek oksijen tedavisi alan hastalarda %1,9 vs %4,7; HR0,40; %95 GA 0,14- 1,14 iken HFO/non-invazif ventilasyon alan hastalarda %7,5 vs %12,9; HR= 0,55; %95 GA 0,22-1,38) idi.

Ciddi yan etki kombinasyon grubunda daha az idi (%16 vs %21; %95 GA -9,8 ve -0,3; p= 0,03) ve yeni enfeksiyon oranı da düşük idi (%5,9 vd %11,2; %95 GA -8,7 ve -1,9; p= 0,003) idi.

Sonuçta remdesivir baricitinib ile verilmesi tek başına verilmesinden daha yararlı bulunmuştur. Özellikle HFO ve non-invazif ventilasyon verilenlerde daha hızlı klinik düzelme ve iyileşme zamanında azalma sağlamıştır. Üstelik daha az yan etki görülmüştür (6).

Bu çalışmaların sonunda FDA tarafından 19 Kasım 2020'de remdesivir ile kombine olarak oksijen ihtiyacı olan (destek oksijen, MV veya ECMO) >2 yaş çocuk ve erişkinler için acil kullanım onayı vermiştir. Baricitinib 4 mg/gün oral ve 14 gün kullanım önerilmektedir. (7). Halen baricitinib ile yürütülmekte.

KAYNAKLAR

1. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, et al. Baricitinib: A review of pharmacology, safety, and emerging clinical experience in COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020;40(8):843-56. <https://doi.org/10.1002/phar.2438>
2. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395:e30-e31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
3. Ceribelli A, Motta F, De Santis M, et al. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J Autoimmun* 2020;109:102442. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102442>
4. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384(9):795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
5. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest* 2020;130(12):6409-16. <https://doi.org/10.1172/JCI141772>
6. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect* 2020;81(2):318-56. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>
7. Lilly Begins Clinical Testing of Therapies for COVID-19. Press release. Lilly: 2020 Apr 10. Available from: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-begins-clinical-testing-therapies-covid-19>

PANDEMİ DÖNEMİNDE BAĞIŞIKLAMA

COVID-19 Aşıları

Mehmet Parlak¹, Oğuz Karabay², Meltem Taşbakan³, İsmail Yaşar Avcı⁴, İlkey Bozkurt⁵, Gülden Eser Karlıdağ⁶, Bircan Kayaaslan⁷

¹ Medical Park Göztepe Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

⁵ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

⁶ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ

⁷ Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından COVID-19'u küresel pandemi olarak ilan edildikten çok kısa süre sonra aşı çalışmaları başlamıştır. Ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da ciddi hastalık tablosu ile seyreden COVID-19 vaka sayısının ve hastalığa bağlı ölümlerin gün geçtikçe artması nedeniyle aşı çalışmaları büyük önem arz etmektedir. 27.01.2021 tarihine kadar aşı acil kullanım onayı almıştır.

COVID-19 için Aşı Tipleri

Bugüne kadar salgın yapan enfeksiyon etkenlerinin de klasik yöntemlerle üretilen aşıları kullanılmıştır. Ancak COVID-19 ile birlikte hayatımıza DNA ve RNA aşıları girmiştir.

Küresel pandemide acil aşı ihtiyacı ve aşı talebi göz önüne alındığında, klinik çalışmalarda daha önce lisanslı olmamasına

rağmen, DNA, RNA ve replike olmayan vektör aşılarının hızlıca ruhsatlandırılması hiç de şaşırtıcı değildir. Bu tip yeni aşılar da biyoreaktör ihtiyacı olmaması, çok daha hızlı aşı geliştirme olanağı sağlaması nedeniyle oldukça dikkat çekmiştir. Viral vektör aşıları da bu salgın da üzerinde çok konuşulan aşılar arasındadır. Ebola aşısı örneğinde olduğu gibi başarıyla kullanılabilmektedir. Farklı yöntemlerle geliştirilen aşıların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Birkaç farklı platforma dayanan 180'den fazla aşı adayı şu anda SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), geliştirilmekte olan aşıların çoğunu <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-adesin-de-özetlenmektedir>. (1)

Tablo 1. COVID-19 aşıları

Aşı tipi	İmmün cevap
İnaktive edilmiş virüs aşıları • İnaktif aşı ve canlı aşılarında etken bütünlüğü korunur. Etkenin tümü kullanılır. • Bu teknikle bulaşıcı ajanların büyük miktarlarda kültürü gerekmektedir. Bu durum aşı hazırlayan personel ve aşının hazırlandığı çevre için potansiyel tehlike oluşturur. Aşının elde edilme aşamasında virüsün laboratuvarda üretilme zorunluluğu olması fazla miktarda aşı hazırlamayı zorlaştırmaktadır. • Bu yöntemde enfekte etme özelliğini yitirmiş olan virüs vücuda verilerek, vücudun hastalığa bağışıklık kazanması hedeflenir. • Yumurtalarda veya hayvan hücre kültürü teknikleri ile üretilen bu aşıların alerjik "yabancı" proteinler içermesi riski vardır. • Bu teknikle virüsün üretildikten sonra farklı yöntemlerle (beta-propiono lakton-formaldehid- ısı vb.) inaktive edilmesi gereklidir. • İmmünojeniteyi arttırmak için adjuvanlanarak birlikte kullanılır. Bu nedenle inaktive edilmiş virüs teknolojisine dayalı aşılar örnek olarak bir alüminyum adjuvanı ile birlikte kullanılmadıkça, güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturmazlar. • Bu aşıların 2-8 santigrat derece arasında üç yıla kadar saklanır. Bu durum bir üstünlüktür. • Bu teknikle yerli aşı hazırlanması da çok zor olmayacaktır. • Şu anda faz çalışmaları devam eden yerli aşılarımızdan bir kısmı inaktive aşı kapsamındadır. • Coronavac aşısı bu yöntemle üretilmiştir. Ancak bu tip aşılarında büyük miktarda enfeksiyöz virüsü elde etmek ve sonra bunu inaktive etmek şarttır. • Bu aşının Faz 1-2 klinik denemelerinde 18 ile 59 yaşlarında olan 96 katılımcıya (2.5 µg veya 5 µg veya 10 µg) veya bir alüminyum adjuvan plasebo grubuna eşit olarak atandı (2). • Yaygın olarak bildirilen yan etkiler, enjeksiyon yerinde ağrı ve hafif derecede ateş bildirilmiştir.	Hümmoral
RNA aşıları • Yeni bir yöntem olan mRNA tekniğinde hastalığa yol açan virüsün antijenik özelliğini içeren protein kısmını üretecek olan haberci RNA'lar (mRNA) lipid nanopartiküller içinde saklanarak insana verilir. • Bir lipid taşıyıcı ile kaplanan RNA aşıları, COVID-19 için spike proteini üretecek genetik bilgiyi aktarmayı hedefler. • mRNA'nın çevrilmesi, konakçı hücrenin sitozolünde meydana gelir. • Aşı antijenini hücre sitoplazması içinde kendi kendini çoğaltarak (self amplifikasyon ile) üreten mRNA molekülünün hücre çekirdeğine girmesi beklenmez. • Bu teknikle virüsün kültürde üretilmesi gerekmez. Sekanslama yöntemiyle çok hızlı bir şekilde on binlerce doz aşı hızla hazırlanabilir. • Bu aşıların kolaylıkla yüksek sayılarda üretilabilir olması bir üstünlüktür. Ancak bu aşıların bazıları -70°C veya -20°C'de saklanma koşulu kullanımını kısıtlayıcı özelliğidir. • Aşırı oluşturan maddelere karşı duyarlılık varsa alerji (bazen ciddi) oluşturabilir. • Faz çalışmalarında aşı uygulama yerinde ağrı gibi lokal yan etki sıklığının ve nötralizan antikor üretme oranının inaktif aşıya kıyasla görece olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İlk aşırı takiben katılımcıların yarısından azında antikor tespit edilmiş, ancak iki doz aşından sonra tüm katılımcılarda antikor tespit edilmiştir. • Preklinik araştırmalarda humoral yanıtın yanında dengeli bir Th1/Th2 yanıtı ile birlikte güçlü bir sitotoksik T hücre yanıtı gösterildi. • Alman (Biontech-Pfizer) ve Amerikan (Moderna mRNA-1273) menşeli COVID-19 aşıları bu tip aşılar örnekler. Alman Biontech firmasına ait olan BNT162 aşısı için doza bağımlı sistemik veya lokal reaksiyonlar (enjeksiyon bölgesinde ağrı, yorgunluk, baş ağrısı, titreme, kas ve eklem ağrıları) yer aldı. Bazı hastalarda ateş bildirdi, ancak bunlar bir gün içinde düzeldi. Uyku bozukluğu, lenfosit ve nötrofil sayısında azalma diğer yan etkilerdi (3).	Hümmoral ve hücresel

Tablo 1. COVID-19 aşıları (devamı)

Aşı tipi		İmmün cevap
DNA aşıları	- DNA aşıları insan çekirdeğinde bulunan DNA'ya eklenir. - Virüs proteinin gerekli olan kısımlarını kopyasını çıkarır. - Bu aşılarda bazı endişeler söz konusudur; yabancı DNA'nın konakçı genomuna eklenmesi hücrede anormalliklere neden olabilir. Kendisine karşı antikor üretimine neden olabilir. - Bu konuda araştırmalar yapan Inovio Pharmaceuticals öne çıkmaktadır. DNA bazlı aşılar şu anda Faz 1 klinik deneme (INO-4800) evresindedir. Bu aşının faz 1 evresinde Güney Kore'den 40 sağlıklı yetişkini aşıladılar (4). Katılanlara (1 mg) veya (2 mg) aşı dört hafta arayla iki doz halinde uygulandı. Bir basın bülteninden alınan ara verilere dayanarak, denemeye kayıtlı 36 hastadan 34 (%94)'ü altıncı haftada bir bağışıklık tepkisi gösterdi (5) . - Hem sitotoksik hem de hümmoral bağışıklık sağlamasına rağmen titreler düşük kalması önemli bir problemdir. - Virüsü üretme zorunluluğunun olmaması bir üstünlüktür. - Aşı intradermal olarak enjekte edilir ve ardından hücrelere alımını sağlamak için elektroporasyon yapılır.	Hümmoral
Protein alt birimi aşıları	- Bir protein alt birim aşı, uzun süreli koruyuculuk için gerekli olan sentetik peptitlere veya rekombinant antijenik proteinler içeren aşılardır (6). - Bununla birlikte, alt birim aşılar, düşük immünojenite sergilerler ve cevabı güçlendirmek için bir adjuvan katılması gerektirir. - Spike (S) proteini, nötralize edici antikorları indüklemek için en uygun antijendir. - S Proteinini iki alt birimden (S1 ve S2) oluşur. Virüs, hACE2 reseptörüne S-Protein aracılı endositoz yoluyla hücreye girer. Bu nedenle antijen, epitopları korumak için yüzey kimyasını ve orijinal prefüzyon spike proteini profilini korumalıdır.	Hümmoral ve hümmresel
Virüs benzeri parçacıklar (virus like particles, VLP)	- Genetik materyalden yoksun virüs artıkları kullanılarak virüsün yapısı taklit edilir. - Üretimi daha zordur. - Viral partikülün herhangi bir canlı bileşenine sahip değildir. - Bu nedenle enfeksiyon oluşturma olasılığı bulunmamaktadır.	
Canlı zayıflatılmış (atenüe) virüs aşıları	- Bir virüs, aşı üretimi için, hastalığa neden olamayacak kadar mutasyonları yakalayana kadar hayvan veya insan hücrelerinde üretilerek, geleneksel olarak zayıflatılarak (atenüe) virüs kullanılır. - Zayıflatılmış bu virüs bağışıklık sistemi tarafından tanınır ama hastalığa yol açmaz. - B hücrelerini, CD4 ve CD8 T hücrelerini içeren doğuştan gelen bağışıklık sisteminin TLR 3, TLR 7/8 ve TLR 9'u gibi toll benzeri reseptörleri (TLR'ler) indükleyerek bağışıklık sistemini uyarır (6). - Aşı tekniğinde ya da saklama koşullarında hata olması halinde hastalık yapma kaygısı vardır. Ayrıca immün yetmezliği olanlarda enfeksiyona yol açma riski taşırlar. - Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonu gibi öldürücü vasfı olan bir virüs için canlı aşı ilk etapta pek uygun değildir. - Kızamık, kabakulak gibi aşılarda yaygın olarak kullanılan bir teknolojidir. - COVID-19 gibi tehlikeli virüsler, canlı aşı üretmek ciddi riskleri barındırır. Bu nedenle henüz kullanıma giren canlı virüs aşısı bulunmamaktadır. - Bu aşıların önemli bir avantajı, virüsün ana giriş portalı olan üst solunum yolunu koruyabilen mukozal immün tepkileri indükledikten sonra burun içinden verilebilmesidir . - Ek olarak, virüs aşılanmış bireyde kopyalandığı için, bağışıklık tepkisinin hem yapısal hem de yapısal olmayan viral proteinleri antikorlar ve hümmresel bağışıklık tepkileri yoluyla hedeflemesidir.	Hümmoral ve hümmresel

Tablo 1. COVID-19 aşılı (devamı)

Aşı tipi	İmmün cevap
Viral vektör aşılı	- Bu aşılar, genlerin hedef hücrelere iletilmesinde oldukça spesifik, gen transdüksiyo- nunda oldukça etkilidir. Sitotoksik T hücrelerini (CTL) tetiklemeleri bir üstünlüktür. - Bu aşılar hücrel ve humoral bağışıklığı güçlü ve uzun ömürlü olarak uyarır. Mukozaya uygulanabilmesi, kolay geliştirilmesi ve maliyetinin düşük olması bu aşılarda üstün yön- lerini oluşturmaktadır. - Antijen kodlayan genler, insanda hastalık yapmayan bir virüse yerleştirilir. - Bu amaçla en sık kullanılan virüsler Modifiye Vaccinia Virus Ankara (MVA) ve Adenovirus- ler'dir. Oxford/Astra-Zeneca ve Rus menşeli (Gamaleya-Sputnik V) COVID-19 aşılı bu aşılara örnek olarak verilebilir. - Oxford Üniversitesi, daha önce ChAdOx1 olarak bilinen ve şimdi AZD1222 olarak adlan- dırılan, kopyalanmayan bir şempanze viral vektör aşısı geliştirmek için İngiliz ilaç şirketi AstraZeneca ile çalışmalara başlamıştır. - Benzer bir aşı da Çin'den yapılmıştır. Pekin Aşı Enstitüsünde CanSino adı verilen Ad5-n- CoV aşısı, SARS-CoV-2 genini insan vücuduna sokmak için Ad5 adenovirüsü kullanan, replike olmayan başka bir viral vektör aşısıdır. - Bu aşılarda insan Adenovirüsü kullanmak sakıncalı olabilmektedir. İnsan adenovirüsü kullanıldığında, adenovirüslere karşı önceden var olan bağışıklığın varlığı (önceden var olan bağışıklık nedeniyle) azalmış antikor ve T hücre tepkisinin olduğu gösterilmiştir (7). - Faz çalışmasında önceden var olan adenoviral bağışıklığı olmayanlarda, SARS-CoV-2'ye karşı iki ila üç kat daha yüksek bağışıklık tepkisi bildirilmiştir. - Ayrıca 55 yaşın üzerindeki katılımcılarda daha düşük bir antikor yanıtı gösterilmiştir (8). - Katılımcıların büyük bir kısmının, insan adenovirüslere karşı önceden var olan bağışıklık nedeniyle etkili bir bağışıklık tepkisi geliştirmede düşülmüştür. Oxford/AstraZeneca aşısında ise insanların önceden var olan bağışıklığa sahip olmadığı, genetik olarak modi- fiye edilmiş şempanze adenovirüsü kullanarak bu olumsuzluk giderilmiştir (9).
Subunit aşılı	- Üretim tekniği, riski veya maliyeti nedeniyle kültürü yapılamayan mikroorganizmaların tamamı yerine bazı yapısal alt birimleri (proteinler) üretilir. - Antijenik özelliği olan ve subunit olarak adlandırılan bu proteinlerin virülans kazanıp ki- şiyi uygulandığında enfeksiyona yol açma riski yoktur. - Yan etki riskleri çok az olmakla birlikte bağışıklık oluşturma (immünojenik) etkileri de gö- rece olarak zayıftır. Gelecekteki yanıtlar için hafıza ne oranda olacaktır bilinmemektedir. - Hepatit B ve insan papilloma virüsüne (HPV) karşı aşılı bu tekniğe örnektir.

KAYNAKLAR

- Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Erişim tarihi:24.06.2021).
- Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: Interim analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA 2020;324(10):951-60. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
- Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report Erişim adresi: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570> <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>
- Safety Tolerability Immunogenicity of INO-4800 Followed by Electroporation in Healthy Volunteers for COVID19. (2020). Erişim adresi: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04447781> (Erişim tarihi: 31.12.2020).
- INOVIDIO, COVID-19 için INO-4800 Aşısı İçin Pozitif Ara Aşama 1 Verilerini Açıkladı. (2020). Erişim adresi: <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIDIO-Announces-Positive-Interim-Phase-1Data-For-INO-4800-Vaccine-for-COVID-19/default.aspx> (Erişim tarihi: 31.12.2020).
- Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. Virus Res 2020;288:198114. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114>
- Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2020;396(10249):479-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
- Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: A dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet. 2020 Jun 13;395(10240):1845-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

9. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: S preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396(10249):467-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
10. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Erişim tarihi: 24.01.2021).
11. World Health Organization. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=CjwKCAiAo5qA-BhBdEiwAOtGmbsDYZA_XBw5Kf94TllyeTedNypSk5cXGNae0Buswn5uXS-kdJ9LCpBoCya4QAvD_BwE (Erişim tarihi: 20.01.2021).

PANDEMİ DÖNEMİNDE BAĞIŞIKLAMA

COVID Aşılarının Etkililiği-Etkinliği

Mehmet Parlak¹, Oğuz Karabay², Meltem Taşbakan³, İsmail Yaşar Avcı⁴, İlkey Bozkurt⁵, Gülden Eser Karlıdağ⁶, Bircan Kayaaslan⁷

¹ Medical Park Göztepe Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

⁵ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

⁶ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ

⁷ Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Aşı araştırmalarında patojen, enfeksiyonu sonuçları, bulaş mekanizmalarına dayalı bir çok sonlanım noktası tanımlanabilir. Ancak sıklıkla en önemli çıktı olarak aşılanan ve aşılanmayan gruptaki hasta oranlarının birbirine oranlanması olarak, aşıya atfedilen azalmanın hesaplanması olmaktadır (1).

Çıktılar arasında enfeksiyon oranında azalma, klinik tablonun şiddetinde azalma veya bulaş süresinin azalması da yer alabilir (2).

Aşı etkililiğini saptamak için yapılan randomize kontrollü çalışmalar, aşının ruhsatlanabilmesi için seçilmiş grupta ideal şartlarda aşının etkililiğini ortaya koyacak en iyi senaryo oluşturularak yürütülmektedir (3). Yani çalışmalar ile elde edilen etkililik oranları aşının gerçek hayattaki etkinliğini hiçbir zaman ortaya koymayacaktır. Bu nedenle virüsle temasın önlenmesi dahil, pandeminin önlenmesi hedefine katkı sağlayacak tüm hedefler pandemik aşılar için etkililik ve etkinlikte sonlanım noktalarıdır. Genelde birincil sonlanım noktası olarak hasta olanların azaltılmasında etkililiği alınırken ikincil sonlanım noktası hedefi olarak da bulaşın önlenmesindeki etkililiği alınmaktadır (4).

Aşı çalışmalarında etkililik hedefleri belirlenmiş ve faz III çalışmaların bazılarında bu hedefler çalışma sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.

Bir faz hedefine ulaşmadan sonraki faza geçilemez. Ancak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de; Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nde yapılan değişiklik ile; Dünya Sağlık Örgütü veya TC Sağlık Bakanlığı tarafından bulaşıcı hastalıklar kapsamında kabul edilen halk sağlığını ciddi olarak tehdit eden istisnai durumlarda kullanılacak ve ruhsatlandırmaya esas

Aşının Etkililiği: 1 – Rölatif Risk

$$\text{Rölatif Risk} = \frac{\text{Aşı Grubundaki Vaka Sayısı}}{\text{Aşı Grubundaki Gönüllü Sayısı} \times \frac{\text{Plasebo Grubundaki Vaka Sayısı}}{\text{Plasebo Grubundaki Gönüllü Sayısı}}}$$

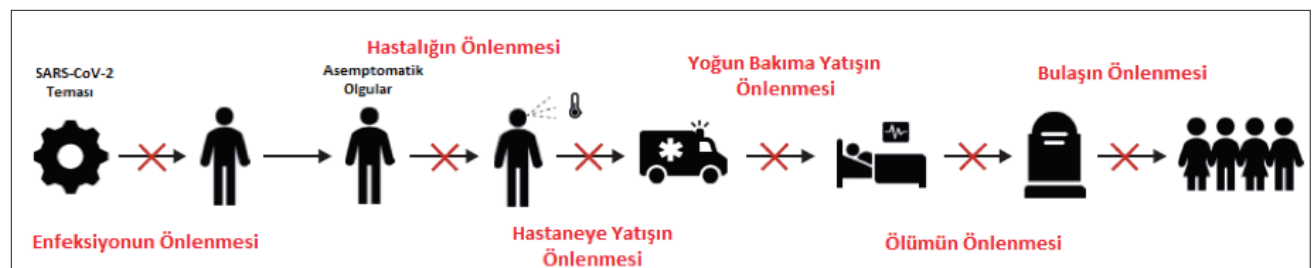
etkililik, güvenilirlik ve kalite ile ilgili kapsamlı verilerin henüz sağlanmadığı aşılar için bu veriler sağlanıncaya kadar "Acil Kullanım Onayı" ile ürünler kullanıma sokulabilmektedir (5).

m-RNA Aşıları

Faz III çalışması tamamlanmış iki adet (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine ve Moderna COVID-19 Vaccine) aşı bulunmaktadır. He iki aşı için de %90 ların üzerinde etkililiğe sahip oldukları açıklanmış (Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine %95 ve Moderna COVID-19 Vaccine %94) ve FDA tarafından acil kullanım (Emergency Use of Authorization) için onaylanmıştır (6-9). Bu aşılardan (22 Ocak 2020 itibari ile) Pfizer-BioNTech aşısı 54 ülkede, Moderna aşısı ise 37 ülkede acil kullanım onayı almıştır (10).

Viral Vektör Aşıları

22 Ocak 2020 itibari ile faz III çalışması tamamlanmış dört adet (Gamaleya/Sputnik V, Oxford A/AstraZeneca/AZD1222 ve Serum Institute of India/Covishield, CansinoAd5-nCoV) aşı bulunmaktadır (10). Gamaleya/Sputnik V aşısının etkililiği %91,4 (11) ve Oxford A/AstraZeneca/AZD1222 ve Serum Institute of India/Covishield etkililiği %70,4 (12,13) olarak açıklandı. Oxford A/AstraZeneca/AZD1222 ilk doz aşı azaltılarak uygulananlarda etkililiğin %90 olduğu duyurulmuştur.



Protein subunit aşılar

FBRI EpiCoronaVac isimli Rusya'da onaylı bir aşı bulunmaktadır.

Adjuvan protein aşılar

Henüz Faz III aşamasını tamamlamış adjuvan protein aşı bulunmamaktadır.

Canlı-atenüe ve inaktif virüs aşıları

Faz III çalışması tamamlanmış ve acil kullanım onayı almış dört adet (Bharat Biotech/Covaxin, Sinopharm/BBIBP-CorV, Sinopharm Inactivated ve Sinovac CoronaVac) aşı bulunmaktadır (10).

CoronaVac'ta durum

144 deneğin katıldığı faz I çalışmada;

0-14 ve 0-28 günlerde aşı uygulanmak üzere iki çalışma kolu oluşturulmuştur. Her kolda 3 ve 6 µg aşı uygulanan iki grupta 24 denek aşı koluna ve 12 denek plasebo grubuna alınmıştır.

0-14 kolunda son aşından 14 gün sonra nötralizan antikor oranı 3 µg grubunda %46

6 µg grubunda %50

Plasebo grubunda %0

0-28 kolunda son aşından 28 gün sonra nötralizan antikor oranı 3 µg grubunda %83

6 µg grubunda %79

Plasebo grubunda %4

600 deneğin katıldığı faz II çalışmada;

0-14 kolunda son aşından 14 gün sonra nötralizan antikor oranı 3 µg grubunda %92

6 µg grubunda %98

Plasebo grubunda %3

0-28 kolunda son aşından 28 gün sonra nötralizan antikor oranı 3 µg grubunda %97

6 µg grubunda %100

Plasebo grubunda %0

bildirilmiştir (14).

Endonezya'da yürütülen faz III çalışmada %97 etkililik açıklanmıştı. Fakat firma bunu teyit etmediği gibi hatalı olduğunu da belirtmişlerdir (15). Daha sonra yapılan açıklamalarda Endonezya'da yürütülen faz III çalışma sonucunda etkililik oranı %65,3 olarak açıklanmıştır (16).

Ülkemizde yürütülmekte olan Faz III çalışmanın ara güvenlik raporuna göre %91,25 etkililik söz konusudur (17). Aşının etkililiği, nihai değerlendirilmeleri ancak protokolde tanımlanan sonla- nım noktalarına ulaştıktan sonra açıklanması beklenmektedir.

Brezilya'da yürütülen faz III çalışma sonucunda orta ve ağır vakalarda yüzde 100, hafif vakalarda ise yüzde 78 etkili olduğu belirtildi. Tüm gruplar için de %50,39 etkililik oranı açıklandı (18).

Türkiye İlaç Eczacılık Kurumu 13 Ocak 2020 tarihinde Sinovac firmasının Coronavac aşısına acil kullanım onayı vermiştir (19).

KAYNAKLAR

- Weinberg GA, Szilagyi PG. Vaccine epidemiology: Efficacy, effectiveness, and the translational research roadmap. *J Infect Dis* 2010;201:1607-10. <https://doi.org/10.1086/652404>
- Basta NE, Halloran ME, Matrajt L, et al. Estimating influenza vaccine efficacy from challenge and community-based study data. *Am J Epidemiol* 2008;168:1343-52. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn259>
- Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, et al. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine* 2013;31:5634-42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.006>
- Halloran ME, Longini IM Jr, Struchiner CJ. Design and Analysis of Vaccine Studies (Springer, 2010). <https://doi.org/10.1007/978-0-387-68636-3>
- 18 Aralık 2020 tarih ve 31338 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik"
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *N Engl J Med* 383(27):2603-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
- FDA. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
- FDA. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>
- Erişim adresi: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>
- Financial Express. Erişim adresi: <https://www.financialexpress.com/lifestyle/health/sputnik-v-covid-19-vaccines-efficacy-confirmed-at-91-4-rdif-gamaleya-center/2149968/>
- Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet* 2021;397(10269):72-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32623-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32623-4)
- Zee News. Erişim adresi: <https://zeenews.india.com/india/covid-19-oxford-covishield-bharat-biotech-covaxin-get-approval-for-restricted-use-in-india-2334081.html>
- YanJun Zhang, Gang Zeng, Hongxing Pan, 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* 2021;21(2):181-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
- Malina Times. Erişim adresi: <https://www.manilatimes.net/2020/12/15/opinion/columnists/topanalysis/sinovac-denies-claim-its-vaccine-is-97-effective-update-on-china-vaccines/810997/>

16. Market Screener. Erişim adresi: <https://www.marketscreener.com/quote/stock/SINOVAC-BIOTECH-LTD-5714593/news/Sinovac-Biotech-Indonesia-approves-China-s-Sinovac-vaccine-as-infections-surge-32166400/>
17. Turkey says China's Sinovac COVID vaccine 91.25% effective in late trials. Reuters. Erişim adresi: <https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-turkey-china-int-idUSKBN28Y1R3> (Erişim tarihi: 28.12.2020).
18. Son Dakika. Erişim adresi: <https://www.sondakika.com/haber/haber-cin-asisinin-brezilya-sonuclari-umut-verici-agir-13854676/>
19. İnternet Haber. Erişim adresi: <https://www.internethaber.com/turkiye-ilac-ve-tibbi-cihaz-kurumu-coronavac-asisi-icin-acil-kullanim-onayi-verdi-2155805h.htm>

PANDEMİ DÖNEMİNDE BAĞIŞIKLAMA

COVID Aşılmasında Olası Zorluklar Nelerdir?

Mehmet Parlak¹, Oğuz Karabay², Meltem Taşbakan³, İsmail Yaşar Avcı⁴, İlkey Bozkurt⁵, Gülden Eser Karlıdağ⁶, Bircan Kayaaslan⁷

¹ Medical Park Göztepe Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

⁵ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

⁶ Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ

⁷ Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

CCOVID-19 hastalığı ortaya çıktıktan çok kısa süre sonra 170'ten fazla aşı çalışması başlamıştır. 13 Ocak 2021 itibarı ile ülkemizde "Acil Kullanım Onayı" ile aşı uygulanmaya başlamıştır.

Bu aşılama ile ilgili cevap bekleyen başlıca sorular aşağıda özetlenmiştir.

Hangi aşı daha etkili?

Risk gruplarında ve 65 yaş üzerinde etkinliği nasıl?

Aşının koruyucu süresi ne kadar sürecek?

Rapel doz gerekecek mi? Ne zaman gerekecek?

Kimler öncelikli?

Aşırı red edenlere ne yapılacaktır?

Bu soruları akademi sırasında tartışıp cevap vermeye çalışacağız.

Aşı güvenliği ve yan etkileri

Dünyada ilk ve en fazla uygulanan aşı olan iki doz BNT162b2, 16 yaş ve üstü kişilerde COVID-19'a karşı %95 koruma sağlamış, medyan iki ay boyunca güvenlik, diğer viral aşılarla benzer olarak saptanmıştır. BNT162b2 mRNA COVID-19 Faz 2/3 aşı güvenliği sonuçlarına göre BNT162b2'nin uygun güvenlik profilinde olduğu görülmüş, aşı ve plasebo grupları karşılaştırıldığında ciddi yan etki oranı iki kolda da benzer olarak bulunmuştur. Lokal ve sistemik yan etkiler değerlendirildiğinde enjeksiyon bölgesinde kısa süreli, hafif-orta şiddetli ağrı, yorgunluk ve baş ağrısı en sık yan etkiler saptanmıştır (1).

Aşı sonrası gelişen herhangi bir yan etki (sırasıyla %27 ve %12) veya aşı ile ilişkili bir yan etki (%21 ve %5) değerlendirildiğinde BNT162b2 daha fazla yan etki görülmüştür.

Her iki gruptaki çok az katılımcıda ciddi advers olaylar veya araştırımdan çekilmeye yol açan advers olaylar görülmüştür. Aşı ile ilişkili dört ciddi yan etki bildirilmiştir.

1. Omuzda aşı uygulanmasına bağlı yaralanma

2. Sağ aksiller LAP

3. Paroksizmal ventriküler aritmni

4. Sağ kolda parestezi.

Ciddi yan etki oranının plasebo kolu ile benzer olduğu görüldü (sırası ile %0,6 ve %0,5). Aşı sonrası ölümlerin hiçbirisi aşı ile ilişkili tutulmamıştır. İki BNT162b2 alıcısı (bir arterio sklerozdan, biri kalp durmasından) ve dört plasebo grubundan (ikisi bilinmiyor biri hemorajik inmeden, diğeri miyokard enfarktüsünden). Araştırmacıların da belirttiği gibi bu çalışma için katılımcıların önemli bir kısmı ikinci dozdan sonra sadece iki ay kadar takip edilebilmiştir. Aşı sağlık otoritelerince onay almış ve aşının etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek için planlanan iki yıllık sürede kontrol grubunun aşılansadan takibi etik olmayacaktır. Aşılama asemptomatik enfeksiyonu önüyor mu ne kadar önüyor bilmiyoruz? Çocuklarda, immünoşüpresif bireylerde ve gebelerdeki aşı etkinlik durumun bilinmemektedir. (1)

Hem COVID enfeksiyonu esnasında araştırılan hem de aşı sonrası merak edilen konulardan biri aşı sonrası gelişebilecek genişlemiş bağışıklık yanıtı [*Vaccine-associated enhanced disease (VAED)*].

Afrika yeşil maymunlarının canlı SARS-CoV-2 virüsü ile enfeksiyonu sonrası görüldüğü gibi, gelinciklere uygulanan modifiye Ankara çiçek aşısı (MVA), Çin rhesus makaklarına MVA vektör aşısı sonrası ve farelerde uygulanmış Rekombinant çiçek aşısını müteakiben SARS-CoV-2 virüsü ile karşılaşma sonrası da VAED görülmüştür. Yine SARS-CoV-1 inaktif virüs aşısı sonrası farelerde ve spike protein ve spike protein bağlayıcı alan alt birim aşıları sonrası SARS-CoV-1 spike protein ile karşılaşma sonrası her ne kadar çelişkili sonuçlar olsa da VAED iddia edilmiştir.

Yeni Zelanda beyaz tavşanlarının MERS-CoV canlı virüsü ile enfeksiyonu sonrasında ve farelerde inaktif virüs aşı uygulaması sonrası da VAED ile ilişkili sonuçlara ulaşılmıştır (2).

11 Aralık 2020'de Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı FDA tarafından onaylandıktan ve acil kullanım onayı aldıktan sonra ACIP tavsiye kararı ile sağlık personeli ve bakımevi sakinlerine uygulanmaya başlandı ve 23 Aralık 2020 itibarıyla, Birleşik Devletler'de 1,893,360 ilk doz Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı uygulanmış ve aşılansadan sonra 4,393 (%0,2) adverse olay bildirilmiştir. Bunlar

arasında, anafilaksi dahil olmak üzere olası 175 ciddi alerjik reaksiyon vakası değerlendirilmiş ve 21 vaka anafilaksi (uygulanan milyon dozda 11,1 oranında) olarak belirlenmiş (17'sinde belgelenmiş bir alerji veya alerjik reaksiyon öyküsü, bunların da yedisinde anafilaksi öyküsü mevcutmuş). Anafilaksi için Brighton Collaboration vaka tanımlama kriterleri kullanılmış. Anafilaksi gelişenlerin çoğu kadın (%90) ve medyan yaş 40 (27-60) yıl olarak tespit edilmiş.

Aşının yapılmasından anafilaksi başlangıcına kadar geçen medyan süre 13 dk (2-150 dk). 19 (%90)'unda tedavide epinefrin kullanılmış. Takip bilgileri olan 20 kişinin tümü iyileşmiş veya taburcu edilmiş. Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısına bağlı anafilaksi gelişen kimse olmamış. Yan etki gelişenlerin 86'sı anafilaksi dışı alerjik reaksiyon 61'i ise alerji dışı reaksiyon olarak değerlendirilmiştir (3).

Moderna tarafından geliştirilen mRNA-1273 aşısı COVID-19'a karşı 94,1% etkinlik göstermiş ve plasebo kolu ile benzer oranda nadir ciddi yan etki insidansı saptanmıştır.

Enjeksiyon bölgesinde yan etki hem ilk dozdan (%84,2, %19,8) hem de ikinci dozdan (%88,6, %18,8) sonra plasebo koluna göre mRNA-1273 kolunda daha sık meydana gelmiştir. En yaygın lokal yan etki enjeksiyon sonrası görülen ağrıdır (%86,0). Sistemik advers olaylar, hem ilk dozdan (%54,9, %42,2) hem de ikinci dozdan (%79,4, %36,5) sonra plasebo grubuna göre mRNA-1273 grubunda daha sık meydana gelmiştir. Sistemik yan etki ciddiyeti ise mRNA-1273 grubunda ikinci dozdan sonra artmıştır. Plasebo grubunda üç (bir karın içi perforasyondan, bir kardiyopulmoner arrest ve bir şiddetli sistemik enflamatuvar sendrom) ve aşı grubunda iki (bir kardiyopulmoner arrest ve bir intihar nedeniyle) ölüm meydana gelmiştir. Aşı ve plasebo gruplarındaki ciddi advers olayların sıklığı her ikisinde de %0,6 iken, sırasıyla %1,5 ve %1,1'inde aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Bell paralizisi aşı grubunda [3 katılımcı (<%0,1)] ve plasebo grubunda [1 katılımcı (<%0,1)] gözlem periyodu sırasında meydana gelmiştir. Araştırmacılar VAED tespit edilmediği raporlanmıştır.

Plasebo grubundaki katılımcıların %4,5'i ve mRNA-1273 grubunda %8,2 aşı ile ilişkili yan etki bildirilmiştir. Aşı ve plasebo kolunda görülen en yaygın yan etkiler yorgunluk (%1,2 ve %1,5) ve baş ağrısı (%0,9 ve %1,4). Ciddi yan etkiler ise mRNA-1273 grubunda plasebo grubuna göre daha yüksek [71 katılımcı (%0,5)], 28 katılımcı (%0,2)] Aşı ile ilişkili yan etki sıklığı yaş dağılımından etkilenmemiştir (4).

Viral vektör aşıları

Ad5- COVID-19 vektör aşısı

Aşı ile ilişkili ılımlı ve geçici yan etkilerin görülmesi ve ciddi yan etki ile karşılaşılması Ad5- COVID-19 vektör aşısının iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu gösterir. Faz 2 çalışması göstermiştir ki viral partikül dozu arttıkça yan etki insidansı da artmaktadır. Genel olarak 1×10^{11} viral partikül doz grubunda %77, 5×10^1 viral partikül doz grubunda %76 ve plasebo kolunda %48 olmak üzere en az bir yan etki görülmüştür.

En sık lokal yan etkiler gözlenmiş bunlar içerisinde de ağrıya sık rastlanmıştır (1×10^{11} viral partikül doz grubunda %57, 5×10^1 viral partikül doz grubunda %56). En yaygın sistemik yan etki ise ateş (1×10^{11} viral partikül doz grubunda %8, 5×10^1 viral partikül doz grubunda %1) (6).

Ad5 adenovirüs vektör aşısı sonrası görülen tüm yan etkiler hafif-orta düzeyde olan lokal yan etkiler şeklinde rapor edilmiştir. Ad5-nCoV ile aşılamadan 14 gün sonra yüksek-doz grubunda %72, düşük-doz grubunda %74 oranda en az bir yan etki bildirilmiştir ki bunlar sıklıkla enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı, ateş, baş ağrısı ve yorgunluktur. Yirmi sekiz gün sonrasına kadar herhangi bir ciddi reaksiyon gözlenmemiştir.

Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca tarafından geliştirilen şempanze adenovirüs (ChAd) rekombinant aşısı formal adı ile AZD1222'nin Faz 1/2 sonuçlarına göre inokülasyondan 28 gün sonra ateş, baş ağrısı ve enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı gibi yan etkiler özellikle aşı kolunda görülse de ciddi yan etki gelişmeden çoğu düzelmiştir.

Rusya Gamaleya Enstitüsü tarafından geliştirilen Sputnik-V aşısı rekombinant Ad26 and Ad5 adenovirüs vektör aşısıdır ve Faz 1/2 sonuçlarına göre genel olarak güvenli bulunmuş ve en sık yan etkiler diğer aşılarla gözlenen enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı ve ateş olmuştur (5).

Bir rekombinant protein aşısı olan Novavax (NVX-CoV2373)'ın Faz 1/2 sonuçlarında önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır.

İnaktive aşılarından Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü tarafından geliştirilen inaktive aşının Faz 1/2 sonuçlarında ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. En sık enjeksiyon bölgesinde lokal ağrı ve ateş gözlenmiştir. Ülkemizde uygulanan CoronaVac aşısı ise Faz 2 sonuçlarına göre iyi tolere edilen güvenli bir aşı olarak raporlanmıştır. Genel olarak hafif ve ılımlı yan etkiler görülürken ciddi yan etki gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
2. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med*. 2020;12(568):eabe0948. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe0948>
3. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(2):46-51. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7002e1>
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2035389.
5. Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396(10249):479-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
6. Li DD, Li QH. SARS-CoV-2: Vaccines in the pandemic era. *Mil Med Res* 2021;8(1):1. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00296-y>

POST-COVID-19 DÖNEMİ TANIMLAR, SORUNLAR VE İZLEME MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Post COVID-19 Tanımlar

Rahmet Güner¹, Behice Kurtaran², Füsün Eyüboğlu³, Sibel Başaran⁴, Kezban Aslan Kara⁵, Selçuk Kaya⁶, Süheyla Kömür², Görkem Karakaş Uğurlu⁷, Rabia Eker Akıllı⁸, Oya Baydar Toprak⁹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Emekli Öğretim Üyesi

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana

⁵ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

⁶ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

⁷ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

⁸ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Giriş

SARS-CoV-2'nin etken olduğu Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) 2020 yılına damgasını vuran bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu viral hastalığın akut dönemi asemptomatik enfeksiyondan, hayatı tehdit edici klinik tablolara kadar varan geniş spektruma sahiptir. Akut COVID-19 için Temmuz 2020'de Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından asemptomatik, hafif, orta, ciddi ve kritik hastalık şeklinde klinik sınıflama yapılmıştır (1). Akut COVID-19 ile ilgili klinik bulgular zaman içinde netleşirken enfeksiyon sonrası dönem de incelenmeye başlanmıştır. Ancak akut enfeksiyon sonrası persistan semptom ve sekel bulguların nedeni, sıklığı, süresi ve tedavisi konusunda veriler henüz yetersizdir.

COVID-19 sonrası pek çok hasta 2-3 hafta içinde iyileşirken, semptomları haftalar, hatta aylarca sürebilen kişilerden bahsedilmektedir. Akut enfeksiyon sonrası devam eden bu tablo artan oranlarda bildirilmektedir. COVID-19 sonrası bu dönemi adlandırırken kullanılan terminolojide henüz bir standardizasyon mevcut değildir. COVID-19 klinik bulgularının tam olarak düzelmediği bu dönem **long COVID**, **post-COVID-19**, **post-akut COVID-19** gibi çeşitli şekillerde isimlendirilmektedir (2).

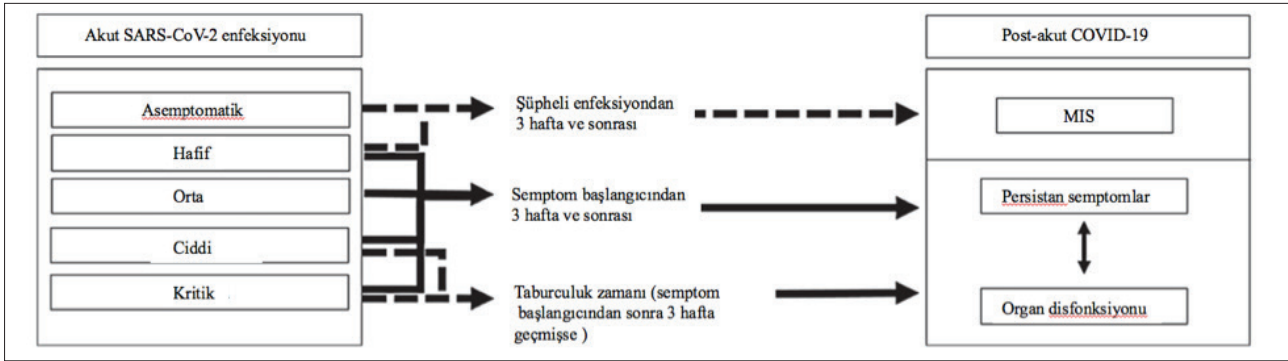
- CDC tarafından yapılan tanımlamada ilk iki hafta akut enfeksiyon, 2-4. haftalar post-akut hiperenflamatuvar hastalık, dördüncü haftadan sonrası ise geç sekel dönem olarak adlandırılmıştır (3).
- Davidson ve arkadaşları hastalığın sekizinci haftasından sonrasını post-COVID dönem olarak yorumlanmıştır (4).

- BMJ'de yayınlanan bir derlemede (Greenhalg ve arkadaşları) enfeksiyon sonrası 3-12. haftalarda semptomların devamı post-akut COVID-19 dönem, 12. haftadan sonrası ise kronik COVID-19 olarak adlandırılmıştır (5). *Open Forum Infectious Disease*'de post-COVID süreçteki tanımlarla ilgili bir derlemede Greenhalg ve arkadaşlarının tanımı pratik, kullanışlı ve virolojik verilerle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Yine bu derlemedeki araştırmacılara göre hastaların çoğunda SARS-CoV-2 enfeksiyonu hafif veya orta ağırlıkta seyretmektedir, üç haftalık süre viral enfeksiyonun iyileşmesi için makul süredir. Ancak hastanede yatan hastalarda post-akut dönemin taburculuk sonrası olarak kabul edilmesi önerilmiştir (6). (Şekil 1)
- İngiltere'de salgının devam ettiği Ekim 2020 tarihinde 60,000 kişinin akut dönem sonrası tabloyu yaşadığının fark edilmesi üzerine bu konudaki araştırmalar hız kazanmıştır ve 18.12.2020 tarihinde yayınlanan kılavuzda çeşitli klinik tanımlamalar yapılmıştır (7-8):

Akut COVID-19: Dört haftaya kadar olan COVID-19 semptom ve bulguları

Uzamış COVID-19 (Ongoing symptomatic COVID-19): Dört-12. haftalar arası devam eden semptom ve bulguların olması

Post-COVID-19 sendromu (PCS): COVID-19 enfeksiyonu sonrasında veya sonrasında görülen semptom ve bulguların alternatif bir tanı olmaksızın 12 haftadan daha uzun devam etmesi olarak adlandırılmıştır.



Şekil 1. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun post-akut COVID-19'a ilerleyişi.

MIS: Multisistem enflamatuvar sendrom (6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).

Long-COVID-19 sendromu: Akut COVID-19 enfeksiyonu sonrası semptom ve bulguların devamı veya yeniden ortaya çıkmasıdır. Uzamış semptomatik dönem ve PCS dönemini de içermektedir.

Sonuç olarak literatürde post-COVID-19 döneminin başlangıç zamanı ve adlandırılması ile ilgili henüz bir fikir birliği yoktur.

Patogenez

COVID-19 tüm sistemlere ait oldukça çeşitli klinik bulgulara sahiptir. Buna bağlı olarak post-COVID-19 dönemdeki klinik bulgular da çeşitlilik gösterir ve etiyolojileri multifaktöriyeldir (1). SARS-CoV-2 tip 2 pnömositler tarafından üretilen ACE-2 reseptörleri aracılığı ile hücre içine girer. Virüsün bu reseptörlere bağlanması, akut sistemik enflamatuvar tepkilere ve sitokin fırtınasına neden olabilir. Hastalık sürecinde görülen sitokin fırtınası ve kontrolsüz immün sistem aktivasyonu PCS'den sorumlu tutulan mekanizmalardır (9). Uzamış semptomlar virüsün doku tropizmi ile de ilişkilendirilebilmektedir. Virüs replikasyonunun nadiren semptom başlangıcından 20 gün sonrasını bulabildiği göz önüne alınarak uzamış semptomlar primer olarak immünolojik mekanizmalara bağlanmıştır (1,6). Patogenezden sorumlu diğer bir faktörün immün sistemden kaçan odaklarda devam eden viral aktivite ve bunun yol açtığı immünolojik olaylar olduğu öne sürülmüştür. Post-mortem çalışmalarda periferik akciğer dokusunda mikroanjiyopati ve difüz trombozla beraber endotel hasarı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak endotel hasarının da post-COVID-19 dönemdeki semptomlar ve organ disfonksiyonundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (10).

COVID-19'un klinik seyrini etkilediği bilinen yaş, cinsiyet, alta yatan hastalık ve etnik köken gibi faktörlerin PCS riskindeki rolü belirsizdir (11). Çeşitli serilerde ağır seyirli COVID-19 enfeksiyonu geçiren, 50 yaş üstü ve alta yatan hastalığı olanlarda PCS'nin daha sık olduğu bildirilmiştir (12). Ancak gençlerde ve hastalığı hafif-orta ağırlıkta geçirenlerde de uzamış semptom sıklığı azımsanmayacak düzeydedir. Çeşitli çalışmalarda PCS ile COVID-19 ağırlığı arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (13-14). Çin'den gelen erken raporlarda asemptomatik bireylerde dahi kontrol akciğer tomografilerinde değişiklikler saptanmış-

tır. ACE-2 reseptörlerinin bulunduğu akciğer, kalp, böbrek ve diğer organlarda fibrotik değişiklikler gelişebilmektedir (15). "COVERSCAN MRI" çalışmasında ciddi seyirli COVID-19 açısından düşük riskli 200'den fazla hastada özellikle kalp ve akciğer olmak üzere çoklu organ tutulumu gösterilmiştir (16). Sonuç olarak hastalığın akut dönemi gibi geç dönemi de pek çok bilinmezli ile aydınlatılmayı beklemektedir.

Semptomlar

COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayıracı bir spesifik klinik özellik yoktur (1). Post-COVID dönemde de farklı sistemlere ait çeşitli semptom ve bulgulara rastlanabilmektedir (17,18). En sık yorgunluk, dispne, öksürük, artralji ve göğüs ağrısı ve bunları takiben kognitif bozukluk, depresyon, miyalji, baş ağrısı, ateş ve çarpıntı bildirilmiştir. Çeşitli semptom kümelenmeleri görülebilir ve zaman içinde değişerek herhangi bir sistemi etkileyebilir. Ciddi komplikasyonlar nadiren rapor edilmiştir. Kardiyovasküler, solunum, gastrointestinal, nörolojik, kas-iskelet, psikiyatrik, hematolojik, otonomik sistem tutulumu olabilir (3,6,8,17,18). Bu tutulumlar ileride ayrı başlıklar halinde ayrıntılandırılacaktır.

Literatürde post-akut semptomlar çok çeşitlidir. Bir çalışmada ortaya çıkış zamanına göre akut enfeksiyonun iyileşmesinden sonra devam eden semptomlar, başlangıçtaki iyileşmeden sonra devam eden organ disfonksiyonu ve asemptomatik veya hafif enfeksiyon sonrası yeni gelişen semptomlar olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır (4). Ayrıca COVID-19'un klinik seyrine göre semptomların sınıflandırıldığı çalışmalar da mevcuttur (13,19,20,21):

Ciddi COVID-19'da devam eden semptomlar

Yorgunluk en sık rapor edilen semptomdur. Carfi ve arkadaşlarının çalışmasında hastanede yatan 143 hastanın %87'sinde 60 gün sonrasında en az bir semptomun devam ettiği, yorgunluk (%53,1), dispne (%43,4) ve artraljinin (%27,3) en sık yakınmalar olduğu bildirilmiştir. Hastaların %55'inde üç veya daha fazla, %32'sinde bir veya iki semptomun devam ettiği saptanmıştır (13).

İngiltere’de post-COVID-19 dönemdeki 100 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada yorgunluk, nefes darlığı ve post-travmatik stres bozukluğunun yoğun bakım yatış öyküsü olanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir (19).

Fransa’dan yapılan bir çalışmada en sık bildirilen semptomlar sırasıyla yorgunluk, dispne, hafıza problemleri, uyku bozukluklarıdır. Bu çalışmada servis ve yoğun bakım hastaları arasında semptomlar açısından farklılık saptanmamıştır (20).

COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda izlenen bazı hastalarda kas güçsüzlüğü, denge sorunları, kognitif bozukluk ve mental sağlık sorunları gibi durumların görüldüğü yoğun bakım sonrası sendromu da bildirilmiştir. Özellikle uzun süre yoğun bakım yatışı, eşlik eden hastalıklar ve mekanik ventilasyon bu durumların gelişmesi açısından risk faktörüdür (21).

Hafif seyirli COVID-19’da devam eden semptomlar

Çalışmalar, post-COVID-19 semptomların hastalığı hafif geçirenlerde de olduğunu göstermektedir (14,16,18,22). CDC tarafından yayınlanan raporda ayaktan takip edilen 274 hastada öksürük (%43), yorgunluk (%35) ve dispne (%29) en sık bildirilen persistan semptomlardır. Bu raporda post-COVID-19 semptomların altta yatan hastalıklarla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır (22).

Uzamış organ disfonksiyonu

COVID-19’un çeşitli organlar üzerine etkisi akut dönemde iyi tanımlanmıştır. Bu etkilenmenin post-COVID-19 dönemdeki etkileri de bildirilmektedir. Özellikle akciğer, böbrek, kalp-damar sistemi ve nörolojik sistem ile ilgili sekel bulgular dikkat çekmektedir (6). Bu sistemlerle ilgili etkiler ve bunlara yaklaşım konularına ileride değinilecektir.

Erişkinlerde COVID-19 ilişkili multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-A)

COVID-19 pandemisi sırasında Nisan 2020’de çocuklarda tanımlanan multisistem enflamatuvar sendromu (MIS-C) doğrulanmış veya şüpheli SARS-CoV-2 enfeksiyonundan birkaç hafta sonra ortaya çıkan ateş, artmış enflamasyon belirteçleri ve çoklu organ tutulumu ile karakterizedir (23). Gastrointestinal semptomlar sıktır. Artmış kardiyak biyobelirteçler, sol ventriküler disfonksiyonu, koroner dilatasyon, vazopresör veya inotrop desteği gerektiren şok ve kardiyak hasar yaygın görülür. MIS-C sendromu, Kawasaki hastalığından daha büyük yaşta çocukları etkilemesi ve Asya kökenli çocuklarda yaygın olmaması ile farklılık gösterir, daha geniş popülasyonların ve erişkinlerin etkilenmesi olasıdır (23,24). Erişkinlerde de MIS-A sendromu Haziran 2020’den bu yana bildirilmektedir (25).

MIS’in erişkin ve çocuklarda patofizyolojisi henüz bilinmemektedir. Bu sendromun diğer bazı viral hastalıklarda da görülen post-enfeksiyöz bir durum olduğu ileri sürülmektedir. Ancak MIS rapor edilen hastaların çoğunda SARS-CoV-2’nin gösterilemeyip antikor varlığının gösterilmesi direkt viral hasardan ziyade immün mekanizmaların bu durumdan sorumlu olduğunu düşündürmektedir (26). CDC tarafından MIS-A vaka serilerinin

değerlendirildiği raporda 27 yetişkinden sekizi (%30) ve 29 Temmuz 2020’ye kadar CDC’ye bildirilen MIS-C’li 440 çocuğun %45’inde negatif PCR ve pozitif SARS-CoV-2 antikor testi sonuçları da post-enfeksiyöz süreci desteklemektedir (27). Bununla birlikte, bazı hastalarda üst solunum yolu dışında viral persistans olabilir; SARS-CoV-2, kalp, karaciğer, beyin, böbrekler ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere birçok organda tanımlanmıştır. COVID-19’da ekstrapulmoner disfonksiyon için olası mekanizmalar arasında endotelial hasar ve tromboenflamasyon, düzensiz immün yanıtlar ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin düzensizliği bulunur (26).

Enfeksiyon ile MIS-A gelişimi arasındaki süre net değildir. Öncesinde tipik COVID-19 geçirmiş MIS-A bildirilen hastalarda, MIS-A’nın enfeksiyondan 2-5 hafta sonra ortaya çıktığı saptanmıştır (27).

Hekimian ve arkadaşları 16-40 yaş arası 11 sağlıklı erişkinde MIS ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları bildirmiştir. Bu hastalarda yoğun bakım desteği gerektirecek kardiyak bozukluklar, negatif SARS-CoV-2 PCR testi ve çoğu hastada SARS-CoV-2 antikor pozitifliği olduğu, altı hastada kardiyak MR’da ödematöz miyokardit saptandığı raporlanmıştır (28). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)’da Mart-Ağustos 2020 tarihinde görülen MIS-A olgularının irdelendiği bir vaka serisi yayınlanmıştır. Bu raporda MIS-A kriterleri şu şekilde belirlenmiştir (27):

1. ≥ 21 yaş; hastaneye yatışı gerektiren ciddi klinik tablo
2. Başvuruda veya geçmiş 12 hafta içinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu gösteren pozitif test sonucu (nükleik asit, antijen veya antikor);
3. Bir veya birden fazla ekstrapulmoner sistem disfonksiyonu (Örneğin; hipotansiyon veya şok, kardiyak disfonksiyon, arteriyel veya venöz tromboz veya tromboembolizm veya akut karaciğer hasarı);
4. Ciddi enflamasyonu gösteren laboratuvar bulguları (CRP, ferritin, D-dimer veya interlökin-6 artışı);
5. Solunumsal patolojinin olmaması (doku hipoksisine bağlı organ disfonksiyonu ve enflamasyonun dışlanması)

Literatürde görüldüğü gibi MIS erişkinlerde çocuklara göre seyrek olarak bildirilmektedir. Ancak özellikle komorbiditesi olan erişkinlerde ciddi COVID-19’dan ayırımı önemlidir. CDC’nin bildirdiği dokuz hastadan, yedi hasta intravenöz immünglobulin, 10 hasta kortikosteroid, iki hasta tosilizumab ile tedavi edilmiş, 10 hasta yoğun bakımda izlenip yedisi vazopresör veya inotrop desteği almıştır. Hastalardan üçü entübe edilmiş, iki hasta kaybedilmiştir (27). Standart bir tedavi yaklaşımı mevcut değildir. IV immünglobulin, steroid ve diğer immünmodülatör tedaviler MIS-C olgularında kullanılmıştır (29).

MIS-A vaka tanımı net olmasa da mevcut vaka tanımıyla uyumlu semptom ve bulgulara sahip erişkinlerde bu sendrom akla gelmelidir. Çocuklarda olduğu gibi bu vakalarda multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Re-enfeksiyon

COVID-19 geçirenlerde hücresel ve humoral immün yanıt oluşsa da bunun re-enfeksiyondan korunma ve viral klirens etkisi tam olarak bilinmemektedir (30). SARS-CoV-2'ye karşı kazanılmış immün yanıtın re-enfeksiyondan koruyacağını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Ancak immün yanıtın koruyucu süresi ve bireyler arası farklılıkları konusunda veriler yetersizdir (31,32).

SARS-CoV-2 re-enfeksiyonu çeşitli ülkelerden bildirilmiştir (33-38). İlk olarak Ağustos 2020'de Hong Kong'da asemptomatik bir hastada ilk semptomatik COVID-19 epizodundan 142 gün sonra SARS-CoV-2 PCR pozitifliği tespit edilmiş, virüsün tüm genom sekanslaması yapılarak farklı bir soydan olduğu görülmüştür. İkinci epizodda SARS-CoV-2 IgG serokonversiyonu oluşan bu vaka SARS-CoV-2 re-enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır (37). Ülkemizde de ilk re-enfeksiyon vakası Ekim 2020'de Özaras ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (38). CDC 10 Eylül 2020'de yayınladığı bir raporda o tarihe kadar ilk enfeksiyondan sonraki 90 günden önce re-enfeksiyon bildirilen doğrulanmış vaka olmadığını belirtmiştir. Re-enfeksiyon vaka tanımı (39):

Doğrulanmış re-enfeksiyon kriterleri:

- İlk epizodun doğrulanması- ilk epizoddaki viral yükün dökümantasyonu gereklidir (Ct değeri > 35 olması enfeksiyondan ziyade kontaminasyon göstergesi olabilir). Mümkün ise orijinal örnek tekrar çalışılmalıdır.
- Farklı zamanlarda saptanmış iki pozitif (Ct < 35) SARS-CoV-2-RT-PCR (veya hücre kültüründe virüs replikasyonunun gösterilmesi veya subgenomik RNA'nın saptanması)
- İki farklı filogenetik kökene sahip virüs ile enfeksiyonun doğrulanması

Bunlara ilaveten; iki epizod arasında yapılmış en az bir, ideal olarak iki negatif RT-PCR testi gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- COVID-19 Treatment Guidelines. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (Erişim tarihi: 18.01.2021).
- COVID-19 Real-Time Learning Network. Erişim adresi: <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations--complications/post-covid-syndrome/#Overview> erişim tarihi: 18.01.2021
- Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. JAMA 2020;324(22):2251-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717>
- Davido B, Seang S, Tubiana R, Truchis de P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? Clin Microbiol Infect 2020;395:1760-1. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.028>
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>

- Eva M Amenta, Amy Spallone, Maria C Rodriguez-Barradas, et al. Post-acute COVID-19: An Overview and Approach to Classification, Open Forum Infectious Diseases, 2020; 7(12). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
- Erişim adresi: <https://committees.parliament.uk/writtenevidence/12345/pdf/>
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188) Erişim adresi: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-long-term-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>.
- Broderick G, Fuite J, Kreitz A, et al. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. Brain Behav Immun 2010;24:1209-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.04.012>
- Ackermann M, Verleden S, Kueknel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. N Engl J Med 2020; 383:120-8 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Altmann DM, Boyton RJ. Confronting the pathophysiology of long covid. thebmjopen, 2020; December 9, Erişim adresi: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/12/09/confronting-the-pathophysiology-of-long-covid/>.
- van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. Clinical Infectious Diseases; 2020. ciaa1750. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 2020;324:603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. PLoS ONE 2020;15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
- Long QX, Tang XJ, Shi QL. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med 2020;26,1200-04. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Dennis A, Wamil M, Kapur S, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. medRxiv.2020;10.14.20212555. Erişim adresi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.14.20212555v1.full.pdf+html> <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>
- CDC. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/late-sequelae>.
- World Health Organization. What we know about Long-term effects of COVID-19. 500 September 2020. Erişim adresi: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms501_updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6
- Halpin, SJ, Mclvor, C, Whyatt, G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol 2021;93:1013-1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect 2020;81(6):e4-e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Jaffri A, Jaffri UA: Post-intensive care syndrome after COVID-19: A crisis after a crisis? Heart Lung 2020;49(6):883-4. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.06.006>

22. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network-United States, March-June 2020. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69,30:993-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
23. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395(10237):1607-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
24. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383(4):334-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
25. Shaigany S, Gnirke M, Guttman A, et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet*. 2020;396(10246):e8-e10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31526-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31526-9)
26. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017-32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
27. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(40):1450-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>
28. Hékimian G, Kerneis M, Zeitouni M, et al. COVID-19 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in adult intensive and cardiac care units [published online ahead of print September 8, 2020]. *Chest* 2020.
29. Tenforde MW, Morris SB. Multisystem Inflammatory syndrome in adults: Coming Into focus. *Chest* 2020;S0012-3692(20)34519-0.
30. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* 2020; 181(7): 1489-501. e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
31. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 2020;369(6505):812-7. <https://doi.org/10.1126/science.abc4776>
32. Ota M. Will we see protection or reinfection in COVID-19? *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):351. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0316-3>
33. Duggan NM, Ludy SM, Shannon BC, Reisner AT, Wilcox SR. Is novel coronavirus 2019 reinfection possible? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results through a case report. *Am J Emerg Med* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.079>
34. Lafaie L, Célarier T, Goethals L, et al. Recurrence or Relapse of COVID-19 in Older Patients: A Description of Three Cases. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(10):2179-83. <https://doi.org/10.1111/jgs.16728>
35. Yuan B, Liu HQ, Yang ZR, et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients during medical isolation observation. *Scientific reports*. 2020;17;10(1):11887. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68782-w>
36. Health Information and Quality Authority. Evidence summary of the immune response following infection with SARSCoV-2 or other human coronaviruses [Internet]. Dublin: Health Information and Quality Authority; 2020 [cited 15 September 2020]. Erişim adresi: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-08/Evidence-summary_SARS-CoV-2-immune-response.pdf
37. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* 2020;25:1275. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>
38. Ozaras R, Ozdogru I, Yilmaz AA. Coronavirus disease 2019 re-infection: first report from Turkey. *New Microbes New Infect* 2020;38:100774. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100774>
39. Yahav D, Yelin D, Eckerle I, et al. Definitions for coronavirus disease 2019 reinfection, relapse and PCR re-positivity. *Clin Microbiol Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.028>

POST-COVID-19 DÖNEMİ TANIMLAR, SORUNLAR VE İZLEME MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

COVID-19'un Uzun Dönem Solunumsal Etkileri

Rahmet Güner¹, Behice Kurtaran², Füsün Eyüboğlu³, Sibel Başaran⁴, Kezban Aslan Kara⁵, Selçuk Kaya⁶, Süheyla Kömür², Görkem Karakaş Uğurlu⁷, Rabia Eker Akıllı⁸, Oya Baydar Toprak⁹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Emekli Öğretim Üyesi

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana

⁵ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

⁶ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

⁷ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

⁸ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Giriş

SARS-COV-2'nin vücuda esas giriş yolu alt ve üst solunum yolları olmakla beraber bu yolla oluşan pnömoni ve akut akciğer hasarı kimi zaman uzun vadede pulmoner fibrozis, kronik akciğer fonksiyon bozuklukları ve hayat kalitesi düşüşüne sebep olabilmektedir (1). Tüm dünyayı etkileyen pandemi sebebiyle, uzun dönem semptomlar gösteren hasta sayısı da azımsanmayacak kadar fazla olup, düzenli bir takip ve yönetim ihtiyacı doğmuştur.

Post-COVID-19 için riskli gruplar

PCS, aktif enfeksiyon geçiren hastaların yaklaşık %10'unda beklenmektedir (2). Bu hasta grubunun önceden bilinmesi takip parametreleri belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Çalışmalarda sıklıkla akut dönemde hospitalizasyon, özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olanlar, ileri yaşta olanlar, komorbiditesi olanlar, akut dönemde komplikasyon izlenen olgular, yine akut dönemde servis yatışı uzayan hastaların post-COVID-19 semptomlarının uzama riskinin artmış olabileceği bulunmuştur (3-7). Bunun dışında da hafif hastalık sonrasında da uzamış semptomların görülebileceği de akılda tutulmalıdır (8-11).

Genel ve solunumsal semptomlar

En sık görülen semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, göğüs ağrısı ya da sıkışma hissi, öksürük olarak sıralanabilir. Ayrıca tat/koku kaybı, eklem ağrısı, baş ağrısı, iştahsızlık, sersemlik hali, post-travmatik stres bozuklukları gibi birçok farklı disiplini ilgilendiren şikayetler de görülebilir.

Solunum sistemi semptomları sık görülen ve hastaların hayat kalitesini etkileyen başlıca sebeplerdir. Yüz elli kritik olmayan hastanın katıldığı bir çalışmada, hastaların %36'sı 30. günde ve %30'u 60. günde halen nefes darlığı hissettiğini belirtmiştir. Özellikle 40-60 yaş arası, hastanede yatarak tedavi alan ve yatışta anormal oskültasyon bulgusu olan hastaların uzun süreli semptomlar için riskinin arttığı belirtilmiştir (12). Yüz yirmi hastadan, telefon aracılığıyla elde edilen bilgilerle akut dönemde yoğun bakım ya da serviste yatarak tedavi alan hastaların ortalama üç ay sonunda %42'sinde halen nefes darlığı olduğu belirlenmiştir (13). Yüz kırk üç hastayı içeren bir diğer çalışmada ortalama iki ay sonunda hastaların %43'ü nefes darlığı, %22'si ise göğüs ağrısı olduğunu belirtmiştir (3). Kesitsel olarak değerlendirilen 100 hastanın, yoğun bakımda yatıp taburcu olanlarında %65, serviste yatıp taburcu olanlarında ise %42 oranında nefes darlığının ortalama 48 gün sonra halen devam ettiği gösterilmiştir (14). Bir diğer çalışmada da 274 hasta yaklaşık ikinci hafta sonunda değerlendirilmiş ve %43'ünde öksürük, %29'unda nefes darlığı olduğu ve 50 yaş üzeri ve ≥ 3 komorbidite olanlarda semptomların daha sık görüldüğü bulunmuştur (11). Özetle post-COVID-19 dönemde, hafif-orta klinik bulgular ile COVID-19 geçirenlerde nefes darlığı %30-40 olguda devam ederken, ağır ve yoğun bakım gerektiren COVID-19 olgularında nefes darlığı devam eden olgu düzeyinin %65'e kadar yükseldiği gözlenmektedir.

Solunum fonksiyon testleri

Solunumsal semptomların sadece hastanın beyanına dayanması subjektif olabileceği için yapılan çalışmalarda, solunum

fonksiyon testi parametreleri de incelenmiştir. On üç hastalık bir çalışmada, restriktif tip solunum fonksiyon kaybının (özelikle zorlu vital kapasite) altıncı haftada halen devam ettiği gösterilmiştir (15). Bir meta-analizde, 380 hasta değerlendirilme kabul edilmiş ve hastaların yaklaşık bir ay sonunda sırasıyla %39, %15 ve %7'sinde, difüzyon kapasitesinde azalma, restriktif bozukluk ve obstrüksiyon saptanmıştır (16). Kritik olmayan orta-ağır pnömonili hastaların altı hafta prospektif takip edildiği 101 olgulu bir çalışmada, diffüzyon kapasitesi %71'inde azalmış iken, %25'inde obstrüksiyon, %21'inde ise restriksiyonun devam ettiği görülmüştür (17). Bu verilerle hasta beyanının yanında, objektif olarak da solunumsal etkilenmenin sıklıkla devam ettiği gösterilmiştir.

Ayırıcı tanı ve komplikasyonlar

Akut enfeksiyon sonrası devam eden solunumsal şikayetler ile başvuran hastalarda PCS tanısı konulmadan önce mutlaka komplikasyonların ekarte edilmesi gerekmektedir. En önemli komplikasyonlardan biri olan pulmoner embolinin saptandığı hastalarda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon yönünden ekokardiyografi ile takip edilmelidir. Bu yönde bir bulgu yoksa üç ay sonra antikoagulan tedavi kesilebilir.

Ayırıcı tanıda bir diğer önemli konu sekonder enfeksiyonlardır. Post-COVID-19 dönemde görülen bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ayrı başlıklar olarak yer aldığından bu bölümde ele alınmamıştır. Post-COVID-19 dönemde bir diğer önemli enfeksiyöz komplikasyon tüberkülozdur.

Post-COVID-19 dönemde tüberküloz

Tüberküloz (TB)/COVID-19 ko-enfeksiyonları hakkında hala çok az klinik veri vardır ve ilk yayınlanan vaka raporları ve kohort çalışmaları önemli sınırlamalar içermektedir. Çalışmaların çoğu TB ve COVID-19 arasında anlamlı bir ilişkiye işaret etmektedir. Aktif ve geçirilmiş TB öyküsü, COVID-19 gelişimi ve akut enfeksiyonun prognozunu kötüleşmesiyle ilişkili bulunmuştur (18).

Tüberküloz ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi değerlendiren 49 hastalık çok-uluslu bir çalışmada, daha önce tüberküloz öyküsü olan yaşlı insanlar arasında daha yüksek bir ölüm oranı tanımlanmıştır (19). Otuz altı hastalık bir diğer çalışmada, TB enfeksiyonunun COVID-19 duyarlılığını ve enfeksiyon ciddiyetini arttırdığı gösterilmiştir (20). Bu konuda şu anda mevcut olan en geniş kapsamlı çalışma Güney Afrika popülasyon bazlı çalışmasından elde edilmiştir. Bu çalışmada HIV, TB ve COVID-19 arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve hem aktif TB hem TB geçirmiş, hem de HIV ile ilişkili mevcut TB ile COVID-19 enfeksiyonunda ölüm riskinin arttığı tespit edilmiştir (21). Veriler henüz yeterli olmasa da, önümüzdeki günlerde bu konuda daha çok çalışma yayınlanacağı ve konunun giderek önem kazanacağını öngörmek zor değildir. Çünkü her iki patolojide de alta yatan komorbiditeler (diyabet, immünsupresyon gibi) ve düşük sosyo-ekonomik düzey, hava kirliliği ve kalabalık ortamlarda yaşam gibi ortak risk faktörleri bulunmaktadır ve her iki patoloji de dünyayı tehdit eden önemli enfeksiyöz patojenlerdir.

Post-COVID-19 dönemde akciğerlerde görülen patolojiler aşağıda sıralanmıştır:

- Pulmoner fibrosis
- Organize pnömoni
- Bronşektazi
- Hava yolu tutulumu/küçük hava yolu hastalığı
- Tromboembolik olaylar
- Pulmoner hipertansiyon

Post-COVID-19 toraks radyolojik değerlendirmesi

Akut enfeksiyon döneminde, yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar ve ağır seyirli pnömoni geçirenler ile taburculuktan 4-6 hafta sonrasındaki kontrol muayenesinde gerek duyulursa ve taburculuğun 12. haftasındaki kontrol muayenesinde mutlak olarak akciğer grafisi ile değerlendirilmelidir. On ikinci hafta kontrolünde hastanın kliniği iyi ve radyolojik tam iyileşme sağlandıysa (minör non-spesifik bulgular dışında) hasta takipten çıkartılabilir. Ancak radyolojik bulguları sebat eden olgularda 18-20. hafta kontrolü önerilmektedir.

Avrupa Solunum Derneği (ERS) 2020 kongresinde sunumu yapılan bir çalışmada %20'si yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş ve %19'unun mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş hastaların %88'inin tedavi verilmeksizin taburculuktan altı hafta sonra çekilen toraks tomografilerinde buzlu cam dansite alanları saptanmış ve 12 hafta sonra bu oran %56'ya düşmüştür (22).

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 (23,24)

Göğüs hastalıkları takiplerinde radyolojik iyileşmenin, klinik iyileşmeden sonra olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle tedavi tamamlandıktan sonra akciğer grafisi ya da tomografide devam eden her lezyonun aktif hastalığı göstermediği konusu akılda tutulmalıdır.

COVID-19'un uzun dönem radyolojik bulguları net bilinmemektedir ancak SARS ve MERS salgınlarından elde edilen deneyimler bize hastaların %20-60'ında görüntülemelerde fibrozis bulguları olduğunu göstermiştir. Bu nedenle COVID-19 pnömonisinin de bazı hastalarda akciğer parankiminde kalıcı hasar bırakması beklenmektedir (25).

Hafif semptomları olan ve semptomların başlamasından dört ay, taburculuktan ortalama üç ay sonra kontrol BT yapılan olgu

serisinde hastaların önemli kısmında, tam klinik iyileşmeye karşılık BT'de bazı bulgular saptanabildiği belirtilmektedir (26).

Tedavi önerileri

Tedavi önerileri solunumsal semptomlar üzerinden yapılabilir. Kronik öksürük (>8 hafta süren öksürüklerde) eğer altta yatan herhangi bir hastalık (gastro-özefagial reflü vs) ya da komplikasyon (sekonder bakteriyel enfeksiyon, trombo-embolik durum, anemi, tiroid bozuklukları, kardiyak tutulum ya da yetmezlik, ko-morbid hastalığın kontrolsüzlüğü vs.) düşünülmüyorsa sadece basit nefes kontrol egzersizleri önerilmektedir.

Hafif nefes darlığı ciddi hastalıklar sonrası görülmesi beklenen bir semptomdur. Nefes darlığı da genelde basit solunum egzersizleri ile geriler. Nefes darlığının objektif olarak değerlendirilebilmesi ve COVID-19 sürecinde sık görülen sessiz hipokseminin belirlenebilmesi için evde parmakten oksijen satürasyon ölçümü, takibin önemli bir parçası olarak önerilmektedir (2).

COVID-19 tedavisi tamamlanmasına rağmen dispnesi devam eden veya akciğer fibrozisi gelişen hastaların tedavisine dair bir veri henüz mevcut değildir. Her ne kadar herhangi bir ilaç tedavisi önerilmemiş olsa da bu hastalarda gerektiğinde akciğer rehabilitasyonu ve/veya oksijen tedavisi gerekebileceğinden bahsedilmiştir (27).

Taburculuk esnasında halen hipoksemik olan hastalarımız için evde uzun süreli oksijen tedavisi önerilmektedir ve bu ihtiyacın ortalama 6-8 hafta devam edebileceği öngörülmektedir. Hipoksemi düzeyine göre evde uzun süreli oksijen tedavisi önerilebilir ve bu hasta grubunun daha sık kontrolü sağlanarak, ihtiyaç devam ettiği sürece oksijen desteğine devam etmek gerekebilir.

Altta yatan kronik solunum yolu hastalığı sebebiyle halen inhale kortikosteroid (İKS) kullanımını inceleyen çalışmalarda henüz net veriler elde edilmemiştir (28,29). Daha fazla bilgi alınana kadar, İKS kullanırken stabil olan astım ve KOAH hastaları, devam eden COVID-19 pandemisi sırasında tedavilerine devam etmelidir (30). Teşhis konusunda belirsizlik varsa, doktorlar, astımın net objektif kanıt olmayan hastalarda İKS veya İKS/uzun etkili β agonist (LABA)'yı başlatma konusunda daha dikkatli olmalıdır. Benzer şekilde, astım hastalarına, bir alevlenmenin başlangıcında İKS dozunu artırma tavsiyesinde bir değişiklik öneren hiçbir kanıt yoktur (31). Bunun dışında, akut COVID-19 enfeksiyonu sonrası uzun süre devam eden bronş hiperaktivitesi görülüyorsa İKS kullanımı önerilebilir.

Henüz bir literatür verisi bulunmamakla beraber günlük klinik değerlendirmeler ve tedavi takip süreçleri sonunda, hastalığı ağır geçirip taburculuk sırasında halen tomografik tutulumu/solunumsal semptomları/hipoksemisi devam eden hastalarda 7-15 günlük ortalama 0,5-1,5 mg/kg/gün prednizolon tedavisi önerilmektedir. Yine evde satürasyon takibi ve pulmoner rehabilitasyon ile semptomatik, radyolojik ve solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağlandığı görülebilmektedir. Deneysel birkaç çalışmada antifibrotik tedaviler de denenmektedir. Bu

gözlemlerin öneri düzeyine ulaşabilmesi için bu konuda çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

1. Türk Toraks Derneğinin taburculuk sonrası takip önerileri (32)

Klinik ve radyolojik olarak ağır COVID-19 pnömonisi tanısı konup ara yoğun bakım veya yoğun bakımda takip edilmiş hastaların 4-6 hafta sonra yüz yüze veya telefonla değerlendirilmesi yapılır.

- Devam eden ya da yeni gelişen solunumsal semptomlar değerlendirilmelidir. Var olan semptomların zaman içerisindeki gidişatı ve varsa yeni gelişen semptomların değerlendirilmesi yapılmalıdır.
- Yeni pulmoner emboli bulguları araştırılmalıdır.
- Semptomlara yönelik tedavi planlanabilir.
- İhtiyaç varsa oksijen desteği sağlanmalıdır.
- Anksiyete, yorgunluk, post-COVID-19 öksürük ve yeni tanı konan tromboembolik olaylara yönelik tedavi planlanmalıdır.

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:

- Diffüzyon kapasitesi de dahil tam pulmoner fonksiyon testleri,
- Altı dakika yürüme testi ve oksijen satürasyonu takibi,
- Ekokardiyografi,
- Çıkarabiliyorsa balgam analizi,
- Pulmoner rehabilitasyon,
- Pulmoner emboli araştırılması veya akut hastalıkta gelişmiş emboli komplikasyonunun araştırılması gereklidir.

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:

- Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi veya pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi,
- Satürasyon ölçümüyle yürüme testi,
- Ekokardiyografi yapılmalıdır.

Pulmoner rehabilitasyon

Hastaların birçoğu akut COVID enfeksiyonu sonrası altı haftada iyileşmektedir. Ancak bunlar dışında ciddi solunumsal hastalığı

olan kişiler ise pulmoner rehabilitasyondan fayda görebilirler. Bu rehabilitasyon kişisel değerlendirmeye göre tasarlanmış multisistemik yaklaşımlardır. Pulmoner rehabilitasyonun içinde egzersiz eğitimi, kişinin fiziksel ve psikososyal iyileşimi için tasarlanmış davranışsal değişiklikler bulunmaktadır. Rehabilitasyon, video bağlantılı sınıflar ve evde eğitim kitapçıkları gibi çeşitli sanal modeller ile sağlanmaktadır (2).

Viral pnömoni olgularında, hastaneden eve taburculuk döneminde fiziksel performans ve günlük yaşam aktivilerine ilişkin fonksiyon kayıpları, yaşam kalitesi etkilenimi, anksiyete ve depresyon ortaya çıkar (33). 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 (34,35). COVID enfeksiyonunda post akut döneminde başta dispne ve yorgunluk olmak üzere, multisistem tutulumu ve şiddetli COVID komplikasyonları nedeniyle kapsamlı pulmoner rehabilitasyon ihtiyacı bulunmaktadır (9,35).

Altı ile sekiz haftalık dönem sonrası, hastaların uzun dönem bakım ile ilgili ihtiyaçları (mekanik ventilasyondan ve trakeostomiden ayırma), dispne ve yorgunluk semptomları, sekresyon ve yutma problemlerinin yönetimi gerekli olabilir. Fiziksel aktivite için aktivite danışmanlığı sağlanabilir (34-36).

COVID-19 enfeksiyonunun kronik döneminde pulmoner rehabilitasyon ile ilgili veriler net olmamakla birlikte, pulmoner rehabilitasyonun, egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesi, dispne ve yorgunluk algısı ve işe dönüş konusundaki kanıtlanmış etkinliği sebebiyle COVID enfeksiyonundan iyileşen hastaların ihtiyaçlarına yönelik hastane/merkez temelli veya ev temelli kapsamlı pulmoner rehabilitasyon modelleri uygulanabilir. Bu amaçla, tele-rehabilitasyon uygulamaları kullanılabilir (37).

Anahtar Noktalar

- COVID-19 enfeksiyonu sonrası kişi oksijensiz ya da solunum desteği ihtiyacı olmaksızın taburcu ediliyorsa 4-6 hafta sonra bir değerlendirme ve 12. haftada ayrıntılı bir klinik değerlendirme daha yapılmalıdır.
- Kişi oksijen ya da solunum cihazı ihtiyacı ile taburcu edilirse 2-3 hafta sonra değerlendirme önerilmektedir.
- Kontrol akciğer grafileri, basit laboratuvar incelemeleri ve solunum sıkıntısı devam eden hastalarda üçüncü ayda solunum fonksiyon testleri yapılması ve gerekirse tomografi tekrarı önerilir.
- Tomografi endikasyonlarının doğru belirlenmesi, hem maruz kalınan radyasyon dozunun sınırlandırılması hem de insidental saptanan lezyonların takibi için kullanılacak sağlık harcamalarının önüne geçebilmek için önemlidir.
- On ikinci hafta sonunda yeni gelişen şikayet yoksa, komplikasyon düşünülüyorsa ve akciğer grafisi düzelme gösteriyorsa takip sonlandırılabilir.
- Semptomlar devam ediyorsa pulmoner fibrosis/organize pnömoni gelişimi açısından değerlendirilmeli ve interstisyel paternler için uzamış sistemik steroid/antifibrotik/oksijen tedavileri açısından değerlendirilmelidir.
- Semptomları devam eden kişilerin pulmoner rehabilitasyona yönlendirilmeleri önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- W1- Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e928996. <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Barman MP, Rahman T, Bora K, Borgohain C. COVID-19 pandemic and its recovery time of patients in India: A pilot study. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:1205. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.004>
- Erişim adresi: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930e1.htm?s_cid=mm6930e1_w#suggestedcitation (Erişim tarihi: 09, 2020).
- Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021;93:1013. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
- Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir Med* 2020;8:839. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30349-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30349-0)
- Xiong Q, Xu M, Li J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:89. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>
- Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: The post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020;6. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
- Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 - 11 Academic Medical Centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:841. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e3>
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:993. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset [published online ahead of print, 2020 Oct 5]. *Clin Microbiol Infect* 2020;S1198-743X(20)30606-6.
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020;81(6):e4-e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021;93(2):1013-22. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>

15. Fumagalli A, Misuraca C, Bianchi A, et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jul 28]. *Infection* 2020;1-5. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01474-9>
16. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021;27(4):328-37. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>
17. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med* 2020;176:106272. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106272>
18. Mousquer GT, Peres A, Fiegenbaum M. Pathology of TB/COVID-19 Co-Infection: The phantom menace [published online ahead of print, 2020 Nov 17]. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020;126:102020. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102020>
19. Tadolini M, Codecasa LR, García-García Jé-Mía, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J* 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.02328-2020>
20. Chen Y, Wang Y, Fleming J, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedRxiv* 2020:2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795>
21. Davies MA. HIV and risk of COVID-19 death: A population cohort study from the western cape province, South Africa. Author: Western cape department of health in collaboration with the national institute for communicable diseases, South Africa. Corresponding aut. *MedRxiv* 2020;1-21. <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145185>
22. Urciuoli L, Guerriero E. Chest CT Findings after 4 Months from the Onset of COVID-19 Pneumonia: A Case Series. *Diagnostics* 2020;10:899. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110899>
23. Cleverley J, Piper J, Jones MM. The role of chest radiography in confirming COVID-19 pneumonia. *BMJ* 2020;370:m2426. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2426>
24. British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia.
25. Shaw B, Daskareh M, Gholamrezanezhad 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;1-7. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01295-8>
26. Sahanic LR. European Respiratory Society (ERS) International Congress 2020: Abstract OA4143. Presented 2020.
27. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;75(11):1009. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>
28. Singanayagam A, Johnston SL. Long-term impact of inhaled corticosteroid use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Review of mechanisms that underlie risks. *J Allergy Clin Immunol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.907>
29. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:436-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30167-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3)
30. Singh D, Halpin DMG. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: Confounding or clarifying? www.thelancet.com/respiratory 2020;8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30447-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30447-1)
31. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020>
32. COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu, Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi, Aralık 2020.
33. 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. <https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2020>
34. Inal İnce D, Vardar Yağlı N, Sağlam M, et al. COVID-19 enfeksiyonunda akut ve post akut fizyoterapi ve rehabilitasyon. *Türk J Physiother Rehabil* 2020;31(1):81-93.
35. Sheeny LM. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill* 2020;6(2):e19462. <https://doi.org/10.2196/19462>
36. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, et al. COVID-19: Interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020;56(6):2002197. <https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>
37. 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.

POST-COVID-19 DÖNEMİ TANIMLAR, SORUNLAR VE İZLEME MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

COVID-19 İyileşme Dönemi ve Sonrasında Görülebilen Kardiyovasküler Komplikasyonlar (Post-COVID-19 Kardiyak Sendrom)

Rahmet Güner¹, Behice Kurtaran², Füsün Eyüboğlu³, Sibel Başaran⁴, Kezban Aslan Kara⁵, Selçuk Kaya⁶, Süheyla Kömür², Görkem Karakaş Uğurlu⁷, Rabia Eker Akıllı⁸, Oya Baydar Toprak⁹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Emekli Öğretim Üyesi

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana

⁵ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

⁶ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

⁷ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

⁸ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Giriş

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) sürecinde görülen organ tutulumlarında temel patofizyolojik olay SARS-CoV-2'nin spike proteininin hedefi olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün dokudaki ekspresyonudur. ACE2, solunum sistemi dışında miyokartta ve kardiyovasküler (KV) sistemde de yüksek oranda bulunduğu için COVID-19'da özellikle hastane yatışı olanlarda %20-30'a varan oranlarda görülebilen kardiyak tutulum önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1,2). Enfeksiyonun akut fazında semptomsuz veya minimum semptomlu hastalar da dahil olmak üzere tespit edilen kardiyak yaralanma, vasküler disfonksiyon ve tromboz sıklığı, potansiyel uzun vadeli kardiyovasküler etkiler hakkında önemli soruları gündeme getirmektedir; bunlar arasında kalp yetmezliği, yaşamı tehdit eden aritmi, ani kardiyak ölüm, mikrovasküler hasara bağlı miyokardiyal akım bozukluğu, koroner arterlerde ve aortta anevrizma oluşumu, fiziksel aktiviteye anormal kan basıncı ya da kalp hızı yanıtı şeklinde otonom disfonksiyon, hızlanmış ateroskleroz ile venöz ve arteriyel tromboembolik komplikasyonlar olabilir (3). Ancak SARS-CoV-2 yeni bir patojen olduğundan, akut dönemdeki KV komplikasyonlar hakkında çok sayıda vaka raporu, vaka serisi ve derleme makaleleri bulunmakla birlikte iyileşme aşamasında ve sonrasında meydana gelebilecek KV anormallikler veya ritim bozuklukları hakkında uzun vadeli veri bulunmamaktadır. Takipte özellikle miyokardiyal hasarın türüne bağlı olarak rezidüel enflamasyon veya fibroze ait bulgu saptanan

hastalarda önemli sekeller beklenebilir. Fibrozisin boyutu ve dağılımı, atriyal ya da ventriküler aritmilere yatkınlık oluşturan elektrofizyolojik anormalliklere ve farklı kardiyak bozukluklara neden olabileceğinden erken teşhis ve müdahale uzun vadeli sonuçları iyileştirebilir. Aşkar kalp hastalığı olan hastaların yanında subklinik hastalığı olan hastalar da kardiyak aritmi riski altında olabilir. Hatta bu grup hastalarda olası komplikasyonların gözden kaçabilmesi ihtimali daha fazla risk teşkil edebilir. Bu nedenle, aşkar ya da subklinik miyokardiyal hastalığı ve/veya aritmileri olan ve COVID-19'dan iyileşme döneminde olan kişilerde, kardiyoprotektif etkileri kanıtlanmış tedavileri dikkate almak gerekebilir. COVID-19'dan sağ kurtulanların sayısı da göz önüne alındığında, kardiyak tutulumu dair bulguları olan kişilerin uygun tarama ve tedavi ile sonraki morbidite ve mortalite yükü önemli ölçüde azaltılabilir. Öte yandan sürekli yeni gelişmelerin devam ettiği COVID-19 tedavisi (antiviral, antienflamatuvar, immünosupresif ve hücre bazlı tedaviler gibi farklı ilaç gruplarından oluşan) akut faza odaklıdır ve bu tedavilerin, kardiyopulmoner hasarın ciddiyetinin veya diğer konakçı faktörlerin uzun vadeli KV sekelleri etkileyip etkilemeyecekleri de bilinmemektedir. Bu nedenle, birincil koruma yaklaşımları dikkate alınarak bu hastalarda uygun ve daha uzun süreli takip önerilmektedir. Bu süreçte bize yol gösterecek temel veriler COVID-19'a ait güncel literatür bilgilerine ek olarak SARS CoV-2 ile aynı aileden olan ve bu virüsle büyük oranda benzer özellikleri olan şiddetli akut solunumsal sendrom (SARS) ya da Ortadoğu solunumsal sendrom (MERS) epidemilerinin etkeni olan virüs-

lere dair önceki tecrübelerimiz olacaktır. Bu uzlaşi raporunun temel amacı, COVID-19 enfeksiyonundan iyileşme aşamasında veya sonrasında ortaya çıkabilecek potansiyel kardiyovasküler komplikasyonların tanımlanması ve bunlara yönelik optimal takip ve tedavi stratejilerinin vurgulanmasıdır.

COVID-19'da kardiyak tutulum mekanizmaları

COVID-19'un erken döneminde klinik, virüsün hızlı replikasyonu ve bunun konakçı hücreler üzerindeki doğrudan etkileri tarafından yönlendirilirken hastalığın geçiş aşaması ve sonrasında bulgular virüsün kendisinden ziyade özellikle uygunsuz immün ve enflamatuvar yanıt olmak üzere konakçı reaksiyonu şeklindedir. Hastalığın iyileşmesinde devreye giren mekanizmalar, komorbid hastalıklar veya virüse bağlı faktörlerle yetersiz kalırsa uzun vadeli patolojik etkilere katkıda bulunabilir. Bu etkilerin en belirgin görüldüğü sistemlerden biri kalp-damar sistemidir. Kardiyak hasarlanma genel olarak KV tutulumu ifade eden bir ifade olup çoğunlukla biyobelirteçlerden kardiyak troponin (cTn) değerlerinde artış olarak karşımıza çıkar ve hastaneye yatışı gereken COVID-19 vakalarında ilerleyici kalp yetersizliği, aritmi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Akut dönemde her çaptaki damarda net olarak gösterilen vasküler tutulumu güçlü ve bazı durumlarda görülen otoimmünite gibi uygunsuz yanıt ve sonrasında görülen lokal ve sistemik enflamatuvar süreç eklendiğinde uzun bir iyileşme süresi ve potansiyel olarak uzun vadeli kardiyovasküler etkiler beklenebilir. COVID-19 sürecinde akut dönemde; Tip 1 veya 2 miyokardiyal enfarktüs (MI) dahil olmak üzere akut koroner sendrom, miyokardit, stres ya da sitokin ilişkili kardiyomiopati, vasküler enflamasyon veya tromboza bağlı tromboemboli, elektrofizyolojik değişikliklere bağlı aritmi ve metabolik bozukluklar gibi miyokardiyal hasara neden olan birden fazla mekanizma tanımlanmıştır (Şekil 1) (4).

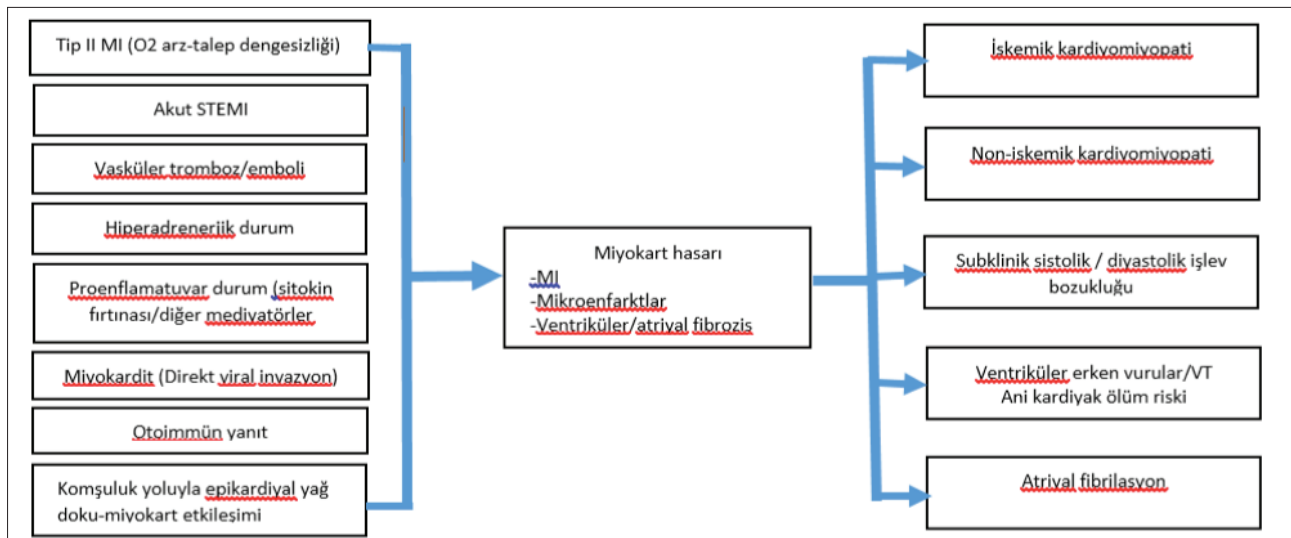
Post COVID-19 kardiyak sendrom için risk ya da temel oluşturulan bu mekanizmalar ayrıntılı olarak incelenecek olursa:

Akut koroner sendrom

Viral solunum yolu enfeksiyonları ile MI arasındaki ilişkinin daha önceden bilinmesi COVID-19 sürecinde akut koroner sendrom kliniğinin patofizyolojisinin anlaşılmasında büyük önem taşır (5). Hastalığın akut döneminde görülebilen hipoksi, hipotansiyon ve dağıtım şokunun neden olduğu oksijen arz-talep dengesizliğine bağlı tip-II MI (ikincil MI) klinik pratikte yaygındır ve etiyoloji iskemik olarak kabul edilir (6). Diğer bir patofizyolojik mekanizma enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan pro-enflamatuvar durumdur (7). Bu mekanizma çeşitli patojenlerle konakçı yanıtının birleşmesiyle akut koroner olayları tetikleyebilecek enflamatuvar bir zeminin oluştuğunu düşündürür. Hayvan çalışmalarında ve post-mortem insan çalışmalarında ateromatöz plaklardaki enflamatuvar aktivitenin enfeksiyöz bir uyarandan sonra arttığı gösterilmiştir (8). Tip-II MI için, eşlik eden hastalıklar ve altta yatan aterosklerotik KV hastalık eklendiğinde bir yıllık mortalite oranları %10-25 olarak bildirilmiştir (6). Bunun dışında tip-I MI da (aterosklerotik plak komplikasyonlarına bağlı MI) görülebilir. COVID-19 ile ilişkili koagülopati ve hiperenflamasyon sendromu ise non-iskemik etyolojili mikro ve makro-miyokardiyal hasara neden olabilir ve non-iskemik miyokardiyal hasarı takiben de benzer ölüm oranları bildirilmiştir (9). COVID-19 sürecinde akut koroner sendrom kliniğiyle izlenen hastaların muhtemelen iyileşme dönemi ve sonrasında KV olaylar açısından risk altında olması beklenebilir ancak bu riskin süresi, optimal gözetim ve yönetim stratejileri araştırılmalı ve açıkça tanımlanmalıdır. Mevcut verilerle bu hastaların uzun dönemde etiyolojik zemine göre (iskemik ya da non-iskemik) takip edilmeleri en uygun strateji gibi gözükmemektedir.

Miyokardit/Perimiyokardit/Perikardit

Viral patojenlerin (en sık *Adenovirus* dahil enterovirüsler, *Coxsackievirus*, *Parvovirus B19*, HIV, EBV, *Influenzavirus* vb) pediatrik ve yetişkin popülasyonlarda perimiyokarditin en sık nedeni



Şekil 1. Post COVID-19 Kardiyak Sendroma neden olan muhtemel mekanizmalar.

MI: Miyokart enfarktüsü, STEMI: ST yükselmeli miyokart enfarktüsü, VT: Ventriküler taşikardi.

olduğu bilinmektedir. Viral ve post-viral perimiyokarditte miyokardiyal hasara dair kapsamlı bilgiler mevcut olmasına rağmen, SARS-CoV-2 ile indüklenen perimiyokarditin hücrel ve moleküler mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Miyokardit tablosu viral enfeksiyonlarda genellikle solunum sistemi veya gastrointestinal sistemden sonra ikincil tutulum olarak karşımıza çıkmakla birlikte kardiyotropik virüslerle direkt tutulum şeklinde de görülebilir. Hayvan modellerinde *Enterovirus* ve *Coxsackievirus* miyokarditinde miyokardiyal dokuda akut ve kronik fazda viral genetik materyal ve değişen derecelerde enflamatuvar hücre ve fibroblastlar tespit edilmiştir (10). Virüsün kendisi miyotoksik iken, şiddetli miyokardit vakalarının ve ardından görülen post-viral kardiyomiyopatilerin çoğu antijenlere karşı aşırı derecede güçlü enflamatuvar yanıtı bağlı oluşur (11). Post-viral miyokardit, oto-enflamatuvar hastalık patofizyolojisine dayalı olarak incelenir. Enflamasyon önce miyositler, interstisyel bölge veya vasküler sistemi içeren normal bir immün süreç olarak başlayıp, daha sonra oluşan doku hasarı ise otoimmün bir süreç neden olabilir ve hücre nekrozu/miyokart hasarına neden olan kardiyak otoantikörler ortaya çıkar. Lindner ve ark. tarafından yapılan COVID-19'lu 39 vakalık (ortalama yaş 85) otopsi çalışmasında 24/39 kardiyak doku örneğinde (%61,5) viral materyal tespit edilmiş ve bunlardan 16 vakada (%41) viral yükün çok yüksek (>1000 kopya/mikrogram RNA) olduğu belirtilmiştir (12).

Puntmann ve arkadaşları tarafından yapılan 100 hastalık bir görüntüleme çalışmasında 78 hastada anormal kardiyak MRI bulguları (miyokardiyal nativ T1 ve T2 artışı, miyokardiyal geç gadolinyum tutulumu ve/veya perikardiyal tutulum) tespit edilmiştir ve yaklaşık %25 hastada ise teşhisten üç ay sonra bile miyokardiyal enflamasyonun devam ettiğine dair kanıtlar gösterilmiştir. Bu hastalar doğal riskleri nedeniyle olumsuz sonuçlar açısından takip ve net yönetim stratejileri gerektiren hastalar olarak belirtilmiştir (13).

Viral miyokarditte doğal seyir, minimal semptomlardan fulminan kalp yetersizliği ve kardiyojenik şok tablosuna kadar önemli ölçüde değişir. Tanı anında sol ventrikül işlevi korunmuş hastalar uzun vadede iyi bir prognoza sahip iken orta-şiddetli derecede azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) olanların yaklaşık yarısı bir yıl içinde iyileşebilir, %25'i kronik sistolik disfonksiyonu ve %25'inin ise ileri mekanik tedavi veya kalp nakli ihtiyacı olabilir (14). SARS-CoV-2 ile ilişkili miyokarditin uzun vadeli etkileri bilinmemekle birlikte diğer viral miyokarditlerde olduğu gibi kalp yetmezliği, bozulmuş egzersiz toleransı, atriyal/ventriküler taşı-bradiaritmiler ve ani kardiyak ölüm olası komplikasyonlar arasındadır. Subklinik miyokardit, orta-yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite sırasında ani ölüm için yüksek risk oluşturabilir bu ise özellikle gençlerde ve sporcularda endişe verici olabilir (15,16). Ayrıca viral miyokarditin akut fazında egzersiz hastalığı şiddetlendirebilir/uzatabilir veya ciddi aritmileri tetikleyebilir. Mevcut veriler çoğunlukla hastanede yatan hastalara ait olup, genç ve sağlıklı bireylerde akut enfeksiyon döneminde hastaneye yatışın yaygın olmaması nedeniyle bu kişilerde de klinik miyokardiyal hasarın yaygın

olabileceği ve bunun uzun süreli halsizlik olarak ortaya çıkabileceği veya aritmi ve ani ölüm için bir substrat oluşturabileceğine dair endişeler mevcuttur (17). COVID-19 pandemisinde önce genç sporcularda ani kardiyak ölümün %7-20'sinden miyokardit sorumlu tutulmaktaydı (18). Mevcut literatürde ise COVID-19 geçiren sporcularda miyokardiyal yaralanma, perikardit veya miyokardit prevalansına dair veriler çok küçük gözlemsel vaka serileriyle sınırlıdır (19,20). Öte yandan akut miyokarditi veya takip eden patolojik yeniden şekillenmeyi "sporcu kalbi" olarak bilinen fizyolojik egzersize bağlı kardiyak yeniden şekillenmeden ayırt etmek, güncel multimodalite görüntülemeler hakkında özel bilgi gerektirdiği için zordur. Bu konuda Amerikan Kardiyoloji Koleji Spor ve Egzersiz Kardiyolojisi Konseyi, COVID-19 geçiren sporcular için yeniden spora başlama (RTP) konusunda bir uzman uzlaşısı raporu yayınlamıştır (21). Bu rapordaki öneriler aynı zamanda genç bireyler ya da orta ve yüksek yoğunluklu aktivite gerektiren meslek grupları için de yol gösterici olabilir. Bu raporda COVID-19 geçiren ve hastalık süreci/sonrasında asemptomatik düşük riskli sporculara spora dönüş öncesi KV değerlendirmenin şart olmadığı belirtilmektedir. Nonspesifik semptomlu hastalar pandemi öncesi konservatif yaklaşımın da temeli olan ayrıntılı bir öykü alma ve fizik incelemenin ardından elektrokardiyografi (EKG), kardiyak biyobelirteç (yüksek duyarlılık Tn) ve transtorasik eko-kardiyografi (TTE) içeren bir kardiyak değerlendirme sonrası, test sonuçları normale aşamalı bir şekilde sportif faaliyetlere başlamaları konusunda yönlendirilebilirler. Akut hastalık fazında hastane yatışı olup özellikle kardiyak tutulum kanıtları olan (özellikle miyokardit şüphesi), dirençli semptomları olan ya da önce semptomsuz olup iyileşme periyodunda semptom tarifleyen kişilerde ise bahsedilen testlere ek olarak daha kapsamlı bir değerlendirme önerilmektedir. Bu konuda en çok üzerinde durulan görüntüleme modalitesi KMRI olup, bu alanda ulaşılabilirlik, maliyet, nitelikli teknik uzmanlık ve klinik etkinliğe dair net eşik değerlerin olmaması nedeniyle, bu yöntemin ancak KV riski yüksek olabilecek gruba uygulanmasını gerektirmektedir. Ayrıca akut dönemde perfüzyon defektlerinin daha muhtemel olduğu durumlarda BT anjiyografi, stres EKO ya da sintigrafi önerilmektedir.

Görüntülemeye ya da takip testlerinde anormal bulgu saptananlarda aktiviteye geri dönüş önerileri:

Miyokarditin aktif enflamatuvar fazı sırasında kişiler egzersizsiz hastalık progresyon riski ve elektriksel olarak instabil bir miyokartta malign aritmiyi tetikleme potansiyeli nedeniyle herhangi bir sportif aktiviteye katılmamalıdır. Aktif enflamasyonun ne zaman çözüldüğü net bir şekilde belirlenemediği için üç ile altı ay boyunca yorucu antrenman ve yarışmalı sporlar kısıtlanmalı, bu süreden sonra, sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonu ve miyokardiyal hasar/enflamasyona ait serum biyobelirteçleri normale dönmüşse ve de klinik ilişkili aritmi yoksa spora yönlendirilmelidir.

Takip testlerinde kardiyak ve enflamatuvar biyobelirteçlerin ölçümü, TTE, egzersiz EKG (efor testi) ve Holter-EKG yer almalıdır. Rezidüel skar oluşumunu değerlendirmek için seri KMRI kulla-

nımı önerilmemektedir, ancak miyokarditin akut fazından sonra rezidüel geç gadolinyum tutulumu (LGE) daha kötü sonuçlarla ilişkili olabilir. 2019 Avrupa Spor Kardiyolojisi Derneğinin raporunda normal LV fonksiyonu olup aritmisi olmayanlarda yarışmalı sporlara katılmanın sakıncası olmadığı belirtilmekte ve bu sporcular için yıllık KV değerlendirme önerilmektedir (22). Sadece perikart tutulumu olduğunda doğal seyir genellikle iyi huyludur, ancak küçük bir alt grup, tamponat ile birlikte önemli perikardiyal efüzyon, tekrarlayan perikardit ve perikardiyal konstriksiyon gibi daha ciddi komplikasyonlara ilerleyebilir. COVID-19 ile ilişkili perikarditin uzun vadeli etkisi bilinmemekle birlikte semptomlar, görüntüleme bulguları ve enflamasyon belirteçleri düzelinceye kadar (genellikle üç ay) egzersiz kısıtlamasını içerir. Sağ ventrikül (SgV) yetersizliği tespit edilenlerde ise etiyoloji genellikle spora geri dönüş önerilerini belirler. Eğer neden miyokardit veya pulmoner emboli ise öneriler bu teşhisler ve tedavilerinin sonuçlarına (antikoagülasyon vb) dayanılarak yapılır. Sağ ventrikül yetersizliği olanlarda ayrıca aritmi çarpıntı ve senkop açısından dikkatli olmak gerekir. COVID-19 komplikasyonu olarak miyokardit düşünülen hastaların yönetiminde kanıta dayalı bir tedavi şu an için yoktur ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kalp yetersizliği/kardiyomiyopati

Kalp yetmezliği (KY), COVID-19 sürecinde farklı aşamalarda karşılaşılabilen bir klinik tablo olup önceden var olduğunda veya hastalık döneminde yeni geliştiğinde yönetim ve prognozu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık dörtte birinde yeni gelişen KY gözlemlenirken bu oran YBÜ'ye yatırılanlarda üçte bire kadar çıkmaktadır (23,24). Direkt viral invazyon, sistemik enflamasyon ve sempatik aktivasyonla (sitokin/stres ilişkili) kardiyak etkilenim, akut miyokardit, iskemi, protrombotik süreç nedeniyle ortaya çıkan pulmoner emboliye bağlı akut sağ kalp yetmezliği gibi mekanizmalarla KY oluşabilir. Viral miyokarditten iyileşen 1,142 hastanın (ortalama yaş 40,2 yıl) uzun süreli takip çalışmasında, KY nedenli hastaneye yatışların %6-8 arasında olduğu bildirilmiştir (25). Bilinen KY olan hastalara COVID-19 sürecinde hastalığın seyrine göre yaklaşım uygulanmalıdır. Mortalite üzerine etkisi kesinleşmiş tedavilerinin (ACE inhibitörü, ARB, anjiyotensin reseptör blokleri-neprilisin inhibitörü (ARNI) ve mineralokortikoid reseptör antagonisti vb) gibi kesilmesini gerektirecek kesin bir kanıt elimizde bulunmamaktadır. Bu nedenle kalp yetmezliği için kılavuz temelli tıbbi tedavi, muhtemel teorik kaygılar nedeniyle kesintiye uğratılmamalı, daha çok klinik bulgulara ve tolerabiliteye göre davranılmalıdır. Enfeksiyonu önlemek veya hastalığı hafifletmek için etkinliği net olmayan kalp yetmezliği ilaçlarının başlatılması şu anda kanıta dayalı bir uygulama değildir. Bir çalışmada hastaların %35'inde sol ventrikül EF (SVEF) %50'den az saptanmış ve bunlardan bazılarında strese bağlı KMP özellikleri tanımlanmıştır (26). Stres ilişkili miyokardiyal hasar Takotsubo kardiyomiyopatisi (KMP) ile benzer mekanizma ile ortaya çıktığı için uzun dönem takibi bu hastalığa benzer şekilde yapılabilir. Yapılan çalışmalarda Takotsubo KMP'si geçiren hastalarda sol ventrikül

EF normal olmasına ve MRI'da LGE olmamasına rağmen uzun süreli semptom ve fonksiyonel bozukluk gözlenmiştir. Akut fazda atriyal ve ventriküler aritmiler yaygın olmakla birlikte, Takotsubo KMP'si sonrası iyileşme döneminde önemli bir ventriküler aritmi riski görülmemektedir (27,28).

COVID-19 pandemisi sürecinde kronik kalp yetersizliği (KKY) olgularında dikkat edilmesi gereken noktalar;

- Tüm KY hastaları kılavuz temelli KY ilaçlarına değiştirmeden devam etmelidir.
- KKY hastaları evde günlük kilo ve ödem takibi yapmalı, eğer artış olursa doktorları ile iletişime geçmelidir.
- Pandemi sırasında mobilizasyon azalacağı için evde uygun egzersiz programlarına özendirilmelidir.
- KY tedavileri uygun ve hastalar stabil ise kontrol randevuları ertelenebilir.
- KY tedavisi doz arttırma aşamasında olan hastaların, telefon iletişimiyle kan basıncı ve nabız değerlerine göre tedavi dozları arttırılabilir.
- Özellikle böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda nefrotoksik ilaçların (ACE-I/ARB/ARNI/MRA vb.) doz arttırımında yakın zamanda kontrole gelemeyeceği dikkate alınarak potasyumdan fakir diyet önerilmelidir. ARB/ARNI/MRA açılımı yazılsa iyi olur.
- Kronik KY hastaları için teletıp kullanımı uzun dönem kontrol gerektiren bu hastalarda hastaneye gelişleri azaltıp diğer gereksinimleri karşılayabilir.

Vasküler tutulum/baroreseptör disfonksiyonu

Yapılan çalışmalarda COVID-19'dan ölen kişilerin otopsi ve post-mortem biyopsilerinde, tüm ana organlarda her çapta ki arter ve venlerde endotelit ve eşlik eden makro ve mikrovasküler trombozlar gösterilmiştir (29). Endotel hücrelerinde enflamatuvar mediyatörlere yanıt olarak mikro veziküller oluşur, hücreler arası bağlantılarda bozulma ve vasküler bütünlük kaybıyla vaskülitik bir tablo oluşur ve bu durum sonuçta tromboza, hemodinamik dengesizliğe katkıda bulunur. COVID-19'da görülen yaygın vasküler hasar özellikle arteryel baroreseptör sisteminde bozulma ile postür/uyku/istirahat ya da fiziksel aktiviteye anormal kan basıncı ve kalp hızı yanıtıyla karakterize otonom disfonksiyona da neden olmaktadır (30). Vasküler tutulum ve buna bağlı trombotik süreçte kritik nokta bu tablonun ne kadar devam ettiğinin ve kimlere hangi dozda ve ne kadar süre ile antikoagülasyon uygulanacağının net bilinmemesidir. COVID-19'da tromboembolik komplikasyonlar ve antikoagülasyona dair ayrıntılar başka bir bölümde ayrıca anlatılacağı için bu bölümde bu konulara değinilmemiştir.

Aritmi

COVID-19 hastalarında aritmi riski çok faktörlü olup hem direkt viral etki, hastalığa bağlı yaygın organ tutulumu, kardiyak hasar ya da enflamasyon şiddeti gibi hastalığa bağlı faktörler,

hem de tedavide kullanılan ilaçlar nedeniyle (proaritmik etki) ortaya çıkabilir. Yatan hastalarda en sık sinüs taşikardisi görülürken ikinci sıklıkla atriyal fibrilasyon (AF) görülmekte ve AF oranları yoğun bakım hastalarında %44'lere ulaşmaktadır (31). Hastalık sürecinde atriyal aritmilerin dışında ventriküler aritmiler de bildirilmiştir. Bir seride kardiyak biyobelirteçlerde (cTn) artışı olan hastalarda ventriküler aritmi sıklığı %17 olarak saptanırken cTn artışı olmayan grupta ise bu oran %1,2 olarak bildirilmiştir (2). Ventriküler aritmiler için en muhtemel mekanizma (enflamatuvar sitokinler ya da tedavide kullanılan ilaçlar gibi nedenlerle) ventrikül aksiyon potansiyelinde uzamadır (QTc uzaması). Özellikle COVID-19'a bağlı fulminan miyokardit gelişenlerde atriyal ve ventriküler aritmiler bildirilmekle birlikte diğer kardiyak tutulum tiplerinde de aritmi görülebilir (23). Asemptomatik/minimal semptomlularda COVID-19 ilişkili aritmi riski net bilinmemekle birlikte hastalığın akut fazında hastane (özellikle YBÜ) takibi gerektiren hastalarda görülebilen hipoksemi, septik tablo, elektrolit dengesizliği, vazopresör/inotrop kullanımı ve miyokart enflamasyonunu gibi faktörler potansiyel aritmi nedeni olabilir. Ayrıca bu hastalara uygulanan antiviral, antibakteriyel ve antiaritmik ilaçlar (favipiravir, azitromisin, hidroksiklorokin vb.) özellikle yapısal ve genetik kalp hastalığı, elektrolit bozukluğu olanlarda polimorfik VT (*Torsades de pointes*) ya da ventriküler fibrilasyon gibi ciddi aritmileri tetikleyebilir. Hidroksiklorokin ve azitromisin EKG'de QT intervalini uzatıcı etkiye sahip olduğu için bu ilaçları kullanan hastaları tedavi süresince kardiyak açıdan daha sık değerlendirme ihtiyacı doğmuştur. Ancak, klinik düzelme sonrası hastalarda COVID-19 ile ilişkili aritmik risk net olarak bilinmemektedir. Ayrıca bilinen kalp yetersizliği, hipertansiyon, daha önce tehlikeli aritmi öyküsü veya riski olan, intrakardiyak defibrilatör (ICD) yerleştirilmiş ve bilinen genetik elektriksel hastalığı olanlarda ilaçlar pro-aritmik etki yapabilir. Bir diğer faktör; COVID-19'a bağlı miyokardit, komşuluk nedeniyle epikardiyal yağ dokusunu içeren enflamasyona neden olabilir. Bu durum atriyal elektrofizyolojiyi bozarak akut veya uzun vadeli atriyal fibrilasyona predispozisyon oluşturabilir. Halihazırda, özellikle ventriküler fonksiyonu düzelen hastalarda, miyokardit sonrası takip sırasında aritmi yükünü spesifik olarak değerlendiren hiçbir çalışma yoktur. Endomiyokardiyal biyopsiyle enflamatuvar karditi doğrulanan 502 hastalık bir seride AKÖ ve/veya uygun ICD şokları %6,6 oranında saptanmıştır (32). Semptomatik aktif ve geçirilmiş miyokarditi olan yatarak tedavi gören hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada aritmik yükün benzer olduğu, atriyal ve ventriküler aritmi prevalansında artış olduğu ancak aritmi tiplerinin farklı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ort SVEF'i 47 ± 14 olan geçirilmiş miyokarditi olan 62 hastanın %34'ünde AF, %47'sinde VT gözlenmiş, tüm hastalarda KMRI'da non iskemik paternde LGE görülmüş ve SVEF > % 50 olan hastalarda bile ventriküler aritmi riskinin devam ettiği bildirilmiştir (33). COVID-19 takibinde özellikle KV tutulum bulguları ya da diğer nedenlere bağlı aritmi riski olan hastaların klinik özellikleri, QT mesafesini etkileyen ilaç kullanımı, elektrolit düzeyleri ve EKG ile ölçülen QTc mesafesi temel alınarak hastane içi ve ayaktan tedavide aritmik risk en düşük düzeye indirgenebilir.

Akut böbrek hasarı

COVID-19 sürecinde KV tutulumla ilgili bir diğer mekanizma akut böbrek hasarıdır. Tip 3 kardiyo-renal sendrom olarak adlandırılan bu süreçte sorumlu mekanizma(lar) net bilinmemekle birlikte enflamasyona bağlı hücresel hasar ve fibrozis üzerinde durulmaktadır ve bu da uzun süreli kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir. Enflamasyona bağlı miyokarda lökosit infiltrasyonu kolaylaşmaktadır ve sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, kan pH'ındaki ve elektrolit anormalliklerindeki değişiklikler de miyokardiyal hasara katkıda bulunmaktadır (34). Akut renal hasar kronik böbrek hastalığı riskine ek olarak, özellikle akut olayı izleyen üç ay içinde renal iyileşme belirtileri olmayan hastalarda kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Su ve arkadaşları COVID-19 olan 26 vakanın otopsisinde histopatolojik olarak tüm örneklerde akut tübüller hasar ve fokal glomerüloskleroz varyantları tespit etmiştir (35). COVID-19 tanısı ile hastanede yatan hastalarda, akut böbrek hasarı insidansı %50'ye yaklaşmıştır (36). Bunun uzun vadeli etkileri henüz bilinmemektedir; ancak hastalığı şiddetli geçirenlerde iyileşmenin bozulması, kronik böbrek hastalığı, tekrarlayan ve irreversibl hale dönen renal hasar için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (37).

Metabolik disfonksiyon

Viral enfeksiyonlar ile uzun süreli metabolik anormallikler arasındaki ilişki kabul edilmektedir. Metabolik parametreler COVID-19 için enfeksiyon eğilimi, organ hasarının şiddeti, iyileşme dönemi ve potansiyel uzun vadeli sonuçlar açısından önemlidir. Bu alanda yaş, obezite, diyabet ve hipertansiyon en önemli faktörlerdir. Her biri bozulmuş immün fonksiyon, metabolik disfonksiyon ve sistemik enflamasyonla ilişkilidir (38). Ek olarak, her biri vasküler hasara neden olur, aterosklerotik plak gelişimine ve komplikasyonlarına yatkınlık yaratır ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için bilinen güçlü bir risk faktörü olan kronik böbrek hastalığı ile ilişkilidir (39,40). Wu ve arkadaşları SARS'tan iyileşen 25 hastayla yaptıkları 10 yıldan uzun süreli bir takip çalışmasında sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin glukoz metabolizma bozukluğu tespit etmişlerdir (41). COVID-19 ciddiyet derecesi metabolik ve lipidle ilişkili komorbid faktörlerle geniş bir risk yelpazesinde görülmektedir. Lipidler, bağışıklığın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığından, lipidemik profillerdeki değişiklikler yakın ve uzun vadeli sonuçlara neden olabilir. Song ve arkadaşları COVID-19'lu hastalarda lipidemik ve metabolik parametrelerde tespit ettikleri değişikliklerden erken olanların çoğunun virüsün bağlanması ve konakçı hücreye girişiyle, uzun dönemde olanların ise hücre sinyalizasyonu, glukoz homeostazi, membran bütünlüğü ve iyon regülasyonu üzerinden olduğunu ileri sürmüşlerdir (42). Öte yandan ACE2 ayrıca adipoz dokuda da eksprese edildiği için son yayınlar COVID-19 ile obezite arasında patofizyolojik bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir, pro ve anti-enflamatuvar adipokinlerin salgılanması ve interlökin 6'nın modülasyonu yoluyla enflamatuvar yanıtın bozulmasına bağlı olarak obeziteyi COVID-19'da kötü sonuçlar için bir risk faktörü olarak göstermektedir.

Post COVID-19 kardiyak sendromda klinik takip stratejileri

COVID-19 sürecinde görülen kardiyak hasar, vasküler tutulum ve tromboz sıklığı, akut dönemde asemptomatik/minimal semptomlu kişiler de dahil olmak üzere, potansiyel uzun vadeli kardiyovasküler etkiler hakkında önemli sorular ve endişeleri akla getirmektedir. Taburculuk sonrası dirençli/yeni semptomları olan hastalarda potansiyel komplikasyonlar için proaktif bir bakım ve takip yaklaşımı gereklidir. Bu nedenle bir pandemi şeklinde ortaya çıkan ve çok önemli bir sağlık sorunu haline dönüşen bu hastalık sonrası hastaların işbirlikçi, multidisipliner bir ekiple oluşturulacak COVID-19 Kardiyovasküler Kliniği gibi özel bir birimde takip edilmesi gerekir. Bu ekipte kalp (elektrofizyolog ve kalp yetersizliği uzmanı) ve damar hastalıkları uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı, nefrolog, nörolog ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı olmalıdır. Ayrıca hematolog, dermatolog, psikiyatrist, immünolog-romatolog ve sosyal hizmetler uzmanına da gereklilik olacaktır. Klinik uzmanlığa ek olarak, radyoloji ve patoloji gibi diğer teşhis alanları, halkla ilişkiler, tıbbi bakım ve acil hizmeti sunan merkezler ve gerekirse topluluk liderleri de bulunmalıdır. Bu kliniğin temel amacı hastaların gelecekte karşılaşılabilecekleri KV anormallikleri net tanımlamak ve bu konuda optimal yönetim ve takibi sağlamaktır. Özellikle hastanede yatanlar, yoğun bakım ünitesinde kalanlar ve dokümente kardiyak hasarı (kardiyak Tn artışı), kalp yetersizliği, aritmi veya vasküler enflamasyon bulguları olanlar değerlendirme için öncelikli olmalıdır. Bu takipte hastalara gerekli laboratuvar ölçümleri ve kalp-damar sağlığına dair özel tanısal testler EKG, TTE (strain değerlendirme dahil), PET-BT (opsiyonel hastane yatışında Tn artışı olanlarda), KMRI (miyokardit şüphesinde), 24s Holter EKG (hastane yatışında Tn artışı/aritmi/LVEF< %40 olduğunda), nabız dalga hızı (*Pulse wave velocity*) testi, brakiyal reaktivite testi, kalp hızı değişkenliği (HRV) testi, venöz görüntüleme, pulmoner BT anjiyografi vb) planlanmalı ve her hastaya klinik, laboratuvar/görüntüleme test sonuçlarını ve tedaviyi özetleyen ayrıntılı bir rapor hazırlanmalıdır. Takip sıklığı açısından hastalar iyileşme sürecinden sonra 2-6 içerisinde kontrole çağırılmalı, klinik semptomlar sorgulanmalı, EKG ve TTE (gerekirse strain inceleme dahil edilerek) sonrası gerekli görülürse diğer görüntüleme yöntemleri için (KMRI, PET vb) yönlendirilmelidir. Hastalarda tespit edilen kardiyak patolojiler temelinde hangi patofizyolojik mekanizmaya (iskemi/non iskemik KMP vb.) dayandırılıyorsa o alandaki tedavi modaliteleri esas alınmalıdır. Elde edilecek veriler güvenli özel bir veri tabanı sistemiyle saklanmalı ve araştırma platformları için temel veri akışı sağlanmalıdır.

COVID-19 sonrası semptomlu ya da semptomsuz hastalarda kardiyak tutulumun gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte KV komplikasyon riski açısından takip gerektiren hastalar için kanıta dayalı bir bakım ve taramayla takip ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ileriye dönük olarak toplanan klinik ve görüntüleme verileri çok önemlidir. Bu nedenle uzun vadeli KV sekelleri net tanımlamak ve en iyi yönetim uygulamalarını geliştirmek için titiz ve dikkatli bir şekilde verilerin toplanması ve değerlendirilmesi elzemdir. Özellikle randomize klinik çalışma-

lar olmak üzere kayıt çalışmaları çoklu görüntüleme yöntemlerinin de kullanılmasıyla post-COVID-19 sendrom açısından teşhis, yönetim ve prognoz için en iyi uygulamaları belirleyecektir.

Anahtar noktalar

- COVID-19 sürecinde diğer organ tutulumlarında olduğu gibi KV hasarlanmada da temel patofizyolojik olay yüksek ACE2 ekspresyonudur. Tip 1 veya 2 miyokardiyal enfarktüs (MI) dahil olmak üzere akut koroner sendrom, miyokardit/perikardit, vasküler enflamasyon veya tromboza bağlı tromboemboli, stres ya da sitokin ilişkili kardiyomiyopati ve elektrofizyolojik değişikliklere bağlı aritmi miyokardiyal hasara neden olan muhtemel mekanizmalardır.
- Akut dönemde KV tutulum bulguları olan hastalarda (otoimmün patofizyoloji nedeniyle) özellikle rezidüel enflamasyon ve fibrozis saptananlar uzun dönem KV anormallikler açısından risk altındadır.
- Akut dönemde hastane yatışı gerektirenler (özellikle YBÜ'de kalanlar), kanıtlı kardiyak hasarı (hsTn artışı vb)/KY/aritmi/vaskülit olanlar, önce asemptomatik olup iyileşme sürecinde nefes darlığı, göğüs ağrısı, presenkop/senkop vb. semptom tarifleyenler post-COVID-19 kardiyak tutulum açısından öncelikli kişilerdir ve bu kişilerde tarama gereklidir. Bu taramalar için yapılacak test ve tedavilerin türü/maliyet etkinliği belirlenmelidir.
- Taramalarda önemli bir hastalık yükü belirlenirse, uzun vadeli komplikasyonları önlemek için profilaktik tedavi alternatifleri (antikoagülasyon vb) uygun olabilir.
- Mevcut tedavi paradigmaları akut iyileşmeye odaklıdır, bu tedavilerin gelecekteki KV anormallikleri etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.
- Post-COVID-19 sendrom açısından multidisipliner bir COVID-19 Kardiyovasküler Kliniği oluşturulmalıdır (iyileşme dönemindeki öncelikli hastaları proaktif olarak değerlendirmek, potansiyel ciddi/yaşamı tehdit edebilecek KV komplikasyonları net tanımlamak, optimal yönetim/takip sağlamak ve gelecek için klinik çalışma/araştırma ağı geliştirmek için).
- Dikkatli öykü alma, tam FM, dikkatli seçilmiş lab testleri, kalp-damar sağlığını belirlemede tanısal testler, içerikli bir COVID-19 kardiyovasküler raporu, güvenli bir veri tabanı/tıbbi dokümantasyon çok önemlidir.
- Takipte standart izlem için klinik sorgulama, EKG, kardiyak biyobelirteç (cTn) ve TTE (kardiyak monitörizasyondan 2-6 ay sonra) yeterli olup bu testlerin bile küçük klinik anormallikleri tespit edemeyebileceği göz önünde bulundurulmalı, ilk testlerde anormallik ortaya çıkarsa ya da klinik gereksinimde ileri görüntüleme (LGE açısından KMRI/subklinik sol ventrikül disfonksiyonu şüphesinde strain eko/perfüzyon defekti şüphesinde PET vb) önerilmelidir.

KAYNAKLAR

- Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097-100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
- Guo T, Fan Y, Chen M et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- Becker RC. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(1):33-42. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02107-6>
- Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* 2020;17:1984-90. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>
- Harskamp RE, Van Ginkel MW. Acute respiratory tract infections: A potential trigger for the acute coronary syndrome. *Ann Med* 2008;40:121-8. <https://doi.org/10.1080/07853890701753672>
- De Filippis AP, Chapman AR, Mills NL, et al. Assessment and treatment of patients with Type 2 myocardial infarction and acute nonischemic myocardial injury. *Circulation* 140:1661-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040631>
- Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;380:171-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1808137>
- Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, et al. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: Clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J* 2007;34:11-8.
- Becker RC (2020) COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 50:54-67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
- Mall G, Klingel K, Albrecht M, et al. Natural history of coxsackievirus B3-induced myocarditis in ACA/5n mice: Viral persistence demonstrated by quantitative in situ hybridization histochemistry. *Eur Heart J* 12:121-3. https://doi.org/10.1093/eurheartj/12.suppl_D.121
- Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, et al. Viral myocarditis-diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol* 12:670-80. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.108>
- Lindner D, Fitzek A, Brauninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(11):1265-1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Herskowitz A, Campbell S, Deckers J, et al. Demographic features and prevalence of idiopathic myocarditis in patients undergoing endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol* 71:982-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90918-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90918-3)
- Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task force 3-hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis-a scientific statement from the American heart association and American college of cardiology. *Circulation* 132:e273-e280. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000239>
- Phelan D, Kim JH, Chung EH (2020) A game plan for the resumption of sport and exercise after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2136>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* 2020;288:335-44. <https://doi.org/10.1111/joim.13089>
- Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, et al. Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: From the United States National Registry. *Am J Med* 2016;129:1170-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.031>
- Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol* 2021;6(1):116-8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916>
- Brito D, Meester S, Yanamala N, et al. High prevalence of pericardial involvement in college student-athletes recovering from COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;4:S1936-878X(20)30946-3. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.10.023>
- Phelan D, Kim JH, Elliott MD, et al. Screening of potential cardiac involvement in competitive athletes recovering from COVID-19 an expert consensus statement. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13(12):2635-52. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.10.005>
- Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2019;40:19-33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy730>
- 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* 395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 323(16):1612-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
- Chang JJ, Lin MS, Chen TH, et al. Heart failure and mortality of adult survivors from acute myocarditis requiring intensive care treatment-a nationwide cohort study. *Int J Med Sci* 2017;14:1241-50. <https://doi.org/10.7150/ijms.20618>
- Jain SS, Liu Q, Raikhelkar J, et al. Indications for and findings on transthoracic echocardiography in COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr* <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.06.009>
- Scally C, Rudd A, Mezincescu A et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation* 2018;137:1039-48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031841>
- Jeseli L, Berthon C, Messas N, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac arrest in Takotsubo cardiomyopathy: Incidence, predictive factors, and clinical implications. *Heart Rhythm* 2018;15:1171-8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.04.002>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

30. Pennisi M, Lanza G, Falzone L, et al. SARS-CoV-2 and the nervous system: From clinical features to molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 31;21(15):5475. <https://doi.org/10.3390/ijms21155475>
31. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China *JAMA* 2020;323(11):1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
32. Marc-Alexander O, Christoph M, Chen T-H, et al. Predictors of long-term outcome in patients with biopsy proven inflammatory cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol* 2018;15:363-71.
33. Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1046-57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.036>
34. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 52:1527-39. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>
35. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep* 5:940-5. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.017>
36. Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, et al. COVID-19 and the kidney: What we think we know so far and what we don't. *J Nephrol* 2020 Dec;33(6):1213-8. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00789-y>
37. Di Lullo L, Reeves PB, Bellasi A, et al. Ronco C (2019) Cardiorenal syndrome in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 39:31-40. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.003>
38. Kass DA, Duggal P, Cingolani O (2020) Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 395:1544-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)
39. D'Marco L, Puchades MJ, Romero-Parra M, et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 13:297-306. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa104>
40. Yang J, Brody EN, Murthy AC, et al. Impact of kidney function on the blood proteome and on protein cardiovascular risk biomarkers in patients with stable coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 9:e016463. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016463>
41. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
42. Song JW, Lam SM, Fan X, et al. Omics-driven systems interrogation of metabolic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. *Cell Metab* 32(188-202):e5 <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.016>

POST-COVID-19 DÖNEMİ TANIMLAR, SORUNLAR VE İZLEME MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Post COVID-19 Sendromunda Tromboembolik Komplikasyonlar, Antikoagülasyon Endikasyonları ve Süresi

Rahmet Güner¹, Behice Kurtaran², Füsun Eyüboğlu³, Sibel Başaran⁴, Kezban Aslan Kara⁵, Selçuk Kaya⁶, Süheyla Kömür², Görkem Karakaş Uğurlu⁷, Rabia Eker Akıllı⁸, Oya Baydar Toprak⁹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Emekli Öğretim Üyesi

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana

⁵ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

⁶ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

⁷ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

⁸ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Giriş

COVID-19 sürecindeki en önemli konulardan biri de tromboembolik komplikasyonlar ve bu konudaki tedavi ve profilaksi önerileridir. Hastalığın şiddetli geçmesine yol açan patofizyolojik mekanizmalar ve hemostatik sistemin hastalığın ilerlemesindeki rolü henüz tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen elde edilen veriler, COVID-19'da koagülasyon sistemi aktivasyonuna bağlı olarak esasen venöz tromboemboli (VTE; derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli vb) başta olmak üzere aynı zamanda arteriyel sistemi de etkileyen önemli bir koagülopati zemini olduğunu göstermektedir (1,2). COVID-19 sürecinde görülen enflamasyon ve tromboz, vücuda patojen girişi ve konakçı savunmasının eş zamanlı yanıtlarıdır. Bu karmaşık süreçlere trombo-enflamasyon veya immünotromboz adı verilir. COVID-19 hastalarında laboratuvar (ve klinik) hemostaz özelliklerini açıklamak ve diğer etiyolojilere bağlı tüketim koagülopatilerinden ve aşikar yaygın damar içi pıhtılaşmadan (DIC) farklı olduğunu altını çizmek için COVID-19 ilişkili koagülopati (CAC) veya pulmoner intravasküler koagülopati (PIC) tanımlamaları getirilmiştir (2,3). Hastalığın erken evrelerinde görülen pıhtılaşma testi anormallikleri klinik kanamaya neden olmaz (hatta DIC tablosu olanlarda bile kanama bildirilmemiştir) (3) ve bu nedenle "koagülopati"nin tam tanımını karşılamamaktadır. Artmış VTE'nin hastalık sürecindeki şiddetli enflamasyon, DIC ve immobilizasyon nedeniyle ortaya çıktığı ve akut akciğer hasarı ile birlikte hipoksi ve enflamasyonun sitokin fırtınası ve endotel aktivasyonu ile mikroanjiyopatik trombozlara ve koagülopati

ile ilişkili hematolojik parametrelerde bozulmalara [protrombin zamanı (PT)/ aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama, serum D-dimer, fibrinojen, laktat dehidrojenaz ve total bilirubin düzeylerinde artış vb.] neden olduğu gösterilmiştir (4). Artmış IL-6, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri, COVID-19 hastalarında sistemik enflamasyonu gösterir. Özellikle COVID-19 sürecinde gözlenen yüksek D-dimer seviyeleri hastalığın ilerlemesi ve enflamasyonun ciddiyetini gösterir. Bazı hastalarda hiperenflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ve D-dimer yüksekliği birlikte pıhtılaşma testlerinde dramatik değişikliklere neden olur. Ayrıca IL-6 düzeyindeki artışların artmış fibrinojen seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, bu da enflamasyon ve hemostatik sistemin prokoagülan değişiklikleri arasındaki bağlantıyı teyit eder (3). Antifosfolipit antikolar, lupus antikoagülanı ve kompleman aktivasyonu da net olmamakla birlikte koagülopati etyolojisinde suçlanan mekanizmalar arasında yer alır (5,6). VTE riski, servis hastalarına göre yoğun bakım desteği gerektiren hastalarda daha yüksek görünmekle birlikte, güncel verilerde tromboembolik olayların ambulator hastalarda da morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bazı COVID-19 hastalarında görülen şiddetli hipoksemi trombüs oluşumu artırır. Hipoksiye vasküler yanıt, esas olarak trombüs oluşumunu düzenleyen genleri hedef alan hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörleri ile olur (7). COVID-19'daki enflamasyon ve hipoksi birlikte ele alındığında, genellikle Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH)'nin aşikar DIC tanımına uygun olmayan bir protrombotik duruma yol açar. Sistemik koagülopatinin ilerlemesi, kötü prognozun

göstergesidir. İleri yaş, komorbiditeler ve VTE öyküsü gibi diğer risk faktörleri, COVID-19 başarılı bir şekilde tedavi edildikten ve hasta hastaneden taburcu edildikten sonra bile tromboembolik komplikasyonlara neden olabilir.

ISTH mevcut kanıtlara dayanarak hastanede yatan tüm COVID-19 hastalarında D-dimer, PT, PTT ve trombosit sayısının ölçülmesini önermektedir (8). Oksijen saturasyonundaki hızlı bozulma veya artmış ölü alan ventilasyonu, yalnızca hematolojik anormalliklere dayanmak yerine yeni bir VTE olayının daha iyi göstergeleri olabilir. Klok ve arkadaşları yoğun bakıma yatırılan COVID-19 pnömonili toplam 184 ardışık hastada VTE'nin birleşik sonuçlarını ve arteriyel trombotik komplikasyonların sıklığını değerlendirdikleri çalışmada tümü en azından standart dozda tromboprofilaksi alan bu hastalardan yalnızca VTE için klinik şüphesi olanlara ileri tanısal değerlendirme yaparak sonuçta hastaların %27'sinde VTE ve %3,7'sinde arteriyel tromboz tespit edildiğini bildirmiştir (9). En sık görülen VTE pulmoner emboli (%81) olarak bildirilmiştir. PT'nin üç saniyeden fazla veya aPTT'nin beş saniyeden fazla uzaması ise trombotik komplikasyonlar için bağımsız bir öngördürücü olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde Tang ve arkadaşları 449 hastanın çok değişkenli analizlerinde 28 günlük mortalite ile D-dimer, PT, yaş ve trombositler arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (10). Heparin kullananlar ve kullanmayanlar arasında SIC skoru ≥ 4 (%40'a karşı %64,2, $p = 0,029$) veya D-dimer normal üst sınırının altı katından büyük olan hastalarda (%32,8'e karşı %52,4, $p = 0,017$) heparin kullanımıyla 28 günlük mortalitenin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışma, şiddetli enfeksiyonu olan, SIC kriterlerini karşılayan veya belirgin şekilde yüksek D-dimeri olan hastalarda ≥ 7 gün terapötik dozda heparin ile antikoagülasyonun daha iyi prognozla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Ancak bu çalışma, retrospektif tasarımı ve batı ülkeleri ile karşılaştırıldığında çok daha düşük tromboprofilaksi oranları (hastaların sadece beşte biri tromboprofilaksi almış) nedeniyle kısıtlı kalmıştır.

VTE tedavi ve profilaksisi konusunda en çok DMAH (Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin) ve UFH (Anfraksiyone Heparin) üzerinde durulmaktadır. Hastaların çeşitli klinik ve laboratuvar özelliklerine göre (böbrek yetersizliği vb.) uygun seçim yapılmalıdır. Yakın zamanda Thachil ve arkadaşları SIC'de DMAH kullanımının mortaliteyle ilişkili olarak daha iyi prognoz sağladığını bulmuştur (%40'a karşı %64, $p = 0,029$) (11). Ek olarak, DMAH'nin COVID-19 vakalarındaki proenflamatuvar durum ve sitokin yüksekliğinde tedavide yardımcı olabilecek antienflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (12). Bazı hastalarda ISTH tarafından önerilen profilaktik heparin dozlarının yetersizliği nedeniyle, yeterli antikoagülasyon elde etmek için daha yüksek dozlarda heparin gerekli olabilir. Hastaların profilaktik heparin dozlarına karşı direnci, düşük anti-trombin seviyesi ve yüksek fibrinojenden kaynaklanıyor olabilir, bu da hastaneye yatışın erken aşamalarında terapötik heparin dozlarının kullanımını güçlendirebilir.

Koagülopatiye bağlı bulgular COVID-19'un klinik sonuçları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle farklı ülkeler-

den pek çok dernek COVID-19 hastalarında farmakolojik VTE profilaksisi, dozu ve süresiyle ilgili öneriler yayınlamıştır. ISTH, COVID-19 hastalarında VTE profilaksisine ilişkin aşağıdaki tavsiyeleri (konuya dair verilerin artmasıyla bu tavsiyelerde modifikasyon gerekebilir) yayınlamıştır (11);

- Dokümanite COVID-19 hastalarında DMAH (alternatif fondaparinux) ile farmakolojik VTE profilaksisi endikasyonu, hastaneye yatış ihtiyacına bakılmaksızın düzenli olarak değerlendirilmelidir.
- Farmakolojik VTE profilaksisi endikeyse, DMAH yüksek riskli durumlar için onaylanmış dozda verilmelidir. Antikoagülasyon için kontrendikasyon varsa, fiziksel önlemler (tıbbi kompresyon çorapları vb.) kullanılmalıdır.
- Semptomatik COVID-19 hastalarında plazma D-dimer seviyesi ölçülmeli ve D-dimer belirgin artmışsa (1,5-2,0 mg/L), farmakolojik VTE profilaksisi başlatılmalı ve klinik semptomların ciddiyetine bakılmaksızın hastaneye yatış düşünülmelidir.
- Hastanede yatan tüm COVID-19 hastalarına, kontrendikasyon (aktif kanama ve trombosit sayısının $25 \times 10^9/L$ 'nin altında olması vb.) yoksa farmakolojik VTE profilaksisi uygulanmalıdır.
- Yoğunlaştırılmış VTE profilaksisi (günde bir kez orta, yarı doz DMAH/veya günde iki kez yüksek riskli profilaktik DMAH dozu) yoğun bakım gereksinimi olan ve/veya D-dimer seviyeleri hızla artan ve/veya ek risk faktörleri ($VKI > 30 \text{ kg/m}^2$, VTE öyküsü, bilinen trombofili, aktif kanser) olan hastalarda böbrek fonksiyonu ve kanama riskini hesaba katarak verilmelidir.
- Dokümanite VTE olmayan veya ECMO tedavisi uygulanmayanlara tedavi dozunda antikoagülasyon şu anda rutin olarak tavsiye edilememektedir. Şüpheli VTE vakalarında (örn. nefes darlığında akut kötüleşme, oksijen saturasyonunda açıklanamayan azalma, progresif periferik ödem, hızlı D-dimer artışı), uygun görüntüleme çalışmaları (BT pulmoner anjiyografi, ultrasonografi) istenmelidir.
- Hastanede yatan tüm hastalarda hemostatik parametreler (D-dimer, PT /aPTT/INR, trombosit sayısı, fibrinojen ve antitrombin düzeyi) izlenmelidir.
- Trombositopeni ve/veya klinik kanama belirtileri olmaksızın uzamış bir aPTT/PT, farmakolojik VTE profilaksisi için tek başına kontrendikasyon değildir.
- UFH alan ECMO hastalarında izlemde hedef, başlangıç aPTT'sinin 1,5-1,8 kat artışıdır. Heparin direnci ve şiddetli enflamasyon vakalarında, anti-Xa aktivite seviyelerinin (hedef aralık= 0,3-0,7 IU/mL) izlenmesi önerilir.

Hastaneden taburcu edilen COVID-19 hastalarında VTE riski, yayınlanmış veri eksikliği nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. Bununla birlikte, önceki çalışmalarda, akut hastalığı olan hastalarda rivaroksaban ve betriksaban ile uzun süreli antikoagülasyonun VTE riskini azalttığı gösterilmiştir (13,14). Taburculuk

sonrası ambulator hastalarda uzun süreli farmakolojik VTE profilaksisi, kalıcı hareketsizlik, yüksek enflamatuvar aktivite ve/veya ek risk faktörleri (obezite, sigara kullanımı, VTE öyküsü, trombofili vb.) olan hastalarda düşünülmelidir. Başlangıçta reçete edilen dozda uzun süreli VTE profilaksisi önerisi bir hematolog veya damar hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, uzatılmış antikoagülasyon, artmış kanama riski ile ilişkili olabilir (14). Hastanede yatan ve VTE gelişen COVID-19 hastalarında, özellikle yoğun bakım takibi gereken, D-dimer yüksekliği olan hastalara terapötik dozajlarda DMAH standart bakım olarak kabul edilebilir. Şiddetli böbrek yetmezliği vakalarında UFH uygulanmalıdır. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte, 4-6 haftalık uzun süreli profilaksi, antikoagülasyon için kontrendikasyonu olmayan ek risk faktörleri veya kalıcı koagülopatisi olan hastalar için makul olabilir. Antikoagülasyonun üç ila altı ay devam edebileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur. Ambulator hastalarda, oral antikoagülasyonda takip kolaylığı nedeniyle mümkünse vitamin K antagonistinden (VKA) direkt etkili oral antikoagülana (DOAK) geçiş önerilmektedir. Birden fazla komorbiditesi olan hastalarda kanama riski ve diğer ilaçlarla potansiyel farmakolojik etkileşimler dikkate alınmalıdır.

Anahtar Noktalar

- COVID-19 sürecinde en önemli konulardan bir tanesi tromboembolik komplikasyonlar ve yönetimidir.
- COVID-19 sürecindeki hiperkoagüloabilite ve tedavi sırasındaki immobilizasyon nedeniyle hastalara rutin tromboprofilaksi uygulanmalıdır.
- Hastanede yatan tüm COVID-19 hastalarına, kontrendikasyon yoksa farmakolojik VTE profilaksisi uygulanmalıdır.
- Antikoagülasyon açısından hastalığın şiddeti ve artmış D-dimer düzeyi tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlamak için uyarıcı faktörlerdir.
- Yoğun bakım gereksinimi olan ve/veya D-dimer seviyeleri hızla artan ve/veya ek risk faktörleri (VKI > 30 kg/m², VTE öyküsü, bilinen trombofili, aktif kanser) olan hastalarda böbrek fonksiyonu ve kanama riskini hesaba katılarak yoğunlaştırılmış VTE profilaksisi uygulanmalıdır.
- Çok sayıda çalışma heparinin COVID-19 ilişkili koagülopatinin tedavisinde yararlı olduğunu göstermiş olsa da, klinik uygulamada, bazı hastalarda hem profilaksi hem de tedavi dozlarına karşı yetersiz yanıt görülebilmektedir ve bu konuda en muhtemel neden düşük antitrombin ve yüksek fibrinojen düzeyleri olabilir.
- Heparinin tedavi dozlarının daha erken başlatılmasının yanı sıra antitrombin takviyelerinin uygulanmasının yararlı olup olmayacağını değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
- Venöz tromboembolizm, pulmoner emboli ve böbrek yetmezliği riski nedeniyle UFH, DMAH ile karşılaştırıldı-

ğında COVID-19 hastalarında daha iyi bir antikoagülan seçimi olabilir.

- Ayakta tedavide gerekli laboratuvar izlem sıklığını azaltmak için protez kapak ve antifosfolipit antikor sendromu hariç VKA'yı DOAK'a geçirmek uygun olabilir.

KAYNAKLAR

1. 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(04):844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
2. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID 19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020;189(6):1044-9. <https://doi.org/10.1111/bjh.16749>
3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135(23):2033-40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060600>
4. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe covid-19 patients: a retrospective clinical study. *Clin Transl Sci* 2020;13(6):1087-95. <https://doi.org/10.1111/cts.12880>
5. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
6. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood* 2020;135(4):239-51. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003863>
7. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
8. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(6):1308-13. <https://doi.org/10.1111/jth.13323>
9. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
10. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
11. Guan WJ, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
12. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-6. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
13. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016;375(6):534-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601747>
14. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368(6):513-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111096>

POST-COVID-19 DÖNEMİ TANIMLAR, SORUNLAR VE İZLEME MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Nörolojik Sendromlar

Rahmet Güner¹, Behice Kurtaran², Füsün Eyüboğlu³, Sibel Başaran⁴, Kezban Aslan Kara⁵, Selçuk Kaya⁶, Süheyla Kömür², Görkem Karakaş Uğurlu⁷, Rabia Eker Akıllı⁸, Oya Baydar Toprak⁹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Emekli Öğretim Üyesi

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana

⁵ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

⁶ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

⁷ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

⁸ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Giriş

Pandemi döneminde enfeksiyonun akut döneminde, nörolojik bulgular konusunda oldukça yoğun veriler bulunmaktadır (1). COVID-19 tanısı ve tedavisi ile izlendikten sonraki dönemde gelişebilecek nörolojik hastalıklar hakkında bilgiler yetersizdir. Enfeksiyöz ya da post enfeksiyöz süreçte nörolojik bulgular haftalar, aylar ve hatta yıllar sonra semptomatik olabiliyor. Buna örnek olarak, bir çok etiyolojiye sahip olan akut-subakut ya da kronik gelişimli polinöropatileri verebiliriz. Post-COVID nörolojik sendromların (PCNS) belirlenmesi için uzun soluklu, büyük prospektif gözlemsel verilere ihtiyacımız olduğu aşikardır.

Coronavirüs ailesinden olan SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 bilindiği üzere bronş epitellerinde ve tip 2 pnömositlerde bulunan anjiyotensin-converting enzim 2 (ACE2)'ye tutunarak hücreleri enfekte etmektedir. ACE2 reseptörleri nöron hücrelerinde ve endotelial hücrelerde yerleşik olduğundan SARS-CoV-2'nin nöroinvazif potansiyeli, diğer koronavirüslere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (2). ACE2 reseptörlerinin serebral korteks, striatum, hipotalamus, beyin sapında bulunmaları geniş spektrumlu nörolojik tutulumu neden olmaktadır (3).

Nörolojik sistemlerin tutulumu için gerekli mekanizmalar şunlardır (4):

- Nöronal hücrelerin direk SARS-CoV-2 ile enfekte olması,
- Sistemik enflamasyon,
- COVID-19 ilişkili otoimmünite,
- İskemi,

e. Tromboz ve inme,

f. Psikolojik stres faktörleri.

COVID-19 enfeksiyonu sonrası prospektif bilgiler ilk kez İspanya'dan bildirildi ve aktif hastalık sonrası hastaların % 11,9'unda nörolojik semptomların gözleendiği, hastaların %7,5'inin nöroloji hekimi tarafından takip edildikleri raporlandı (5). Moreno-Pérez ve arkadaşları ise başvuru sırasında akciğer tutulumunun fazlalığı ve yüksek kalp atım hızının PCNS için bağımsız göstergeler olduğu bildirdiler (5). COVID-19 enfeksiyonu öncesi mevcut kronik sistemik hastalıkların varlığı da, PCNS için önemli risk faktörlerindendir (6).

COVID-19 enfeksiyon tanısı ile tedavi gören bir kişide akut dönemde sistemik-metabolik açıdan nelerin değiştiği bilinmekte, ancak bu değişimlerin ne zaman tamamen normale döndüğü ya da hasta için herhangi bir yeni hastalık için risk oluşturmadığı konuları henüz yeterince açıklık kazanmamıştır (5,7). Burada tanımlar bölümünde açıklandığı üzere post-akut COVID-19 için üç haftadan sonraki dönem tartışılacaktır (6,8). Takip sürecinin daha uzun sürmesi gerekebileceği bilinmelidir.

Daha önceki enfeksiyöz salgınlar sonrası gözlenen bazı nörolojik hastalıklar hakkında bilgilerimiz, PCNS açısından uyanık olmayı gerektirmektedir. Kızamık ilişkili subakut sklerozan panensefalit, influenza pandemisi sırasında gözlenen ensefalitis letarjika sonrası gelişen geç parkinsonizm, domuz gribi sonrası gelişen narkolepsi vakalarında olduğu gibi, PCNS içerisinde bizi nelerin beklediği hakkında bilgimiz henüz yeterli değildir (2).

Kronik COVID-19 bulguları içinde hastaların sıklıkla halsizlik, yorgunluk, efor dispnesi ve uyku bozukluklarından yakındıkları bilinmektedir (6,9). Ancak PCNS içerisinde nörolojik sendromlar hakkında yeterli veri henüz yoktur (6). Bu nedenle nörolojik sistem tutulumları iki ana başlık altında değerlendirilmelidir;

1. Santral sinir sistemi tutulumu
2. Periferik sinir sistemi-iskelet kası tutulumu

Santral sinir sistemi tutulumu:

SARS-CoV-2 enfeksiyonu immün aracılı reaksiyonlara neden olarak vasküler, özellikle küçük vasküler yapıları tutmakta, santral sinir sistemine (SSS) ait komplikasyonlar içinde en sık oklüzif fenomenlerin olması beklenmektedir (4).

Genel anlamda enfeksiyöz hastalıklar, plak rüptürü için bağımsız bir risk faktörüdür, bununla birlikte SARS-CoV-2'nin vasküler endotelial hücreleri enfekte ederek, endotelit ve sonrasında da vazokonstriksiyon, ödem ve koagülopatiyeye yatkınlık oluşturduğu ve bu durumun serebrovasküler olayı (SVO) tetiklediği bilinmektedir (2). Sitokin fırtınası, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında ve sonrasında SVO için önemli bir faktördür (10). Akut enfeksiyon sırasında yüksek CRP, ferritin ve D-dimer gibi pro-enflamatuvar sitokin ve kemokin düzeyleri yüksek olan, akut immün-enflamatuvar yanıtı vakalarda, SVO'ların daha sık olduğu gösterilmiş, PCNS içerisinde en sık karşılaşılan klinik durumlar olduğu öne sürülmüştür (11). Ancak halen PCNS içerisinde ne kadar sıklıkla SVO geliştiği, gelişebileceği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, viral RNA'ların intraserebral devamlılık gösteren inokülasyonu ve immün aracılı enflamatuvar süreç, nöronal dejenerasyonu ve ilişkili demyelinizan hastalıkları tetiklemektedir (2). Şimdiye kadar SARS-CoV-2 tedavisi sırasında genel durumu bozulan ve sonrasında akut nekrotizan ensefalopati (ANE), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), optik nörit, epilepsi, kognitif bozukluk gelişen vakalar bildirilmiştir (10,11). Bu vakalar sıklıkla akut, sub-akut dönemde ve yatırı-

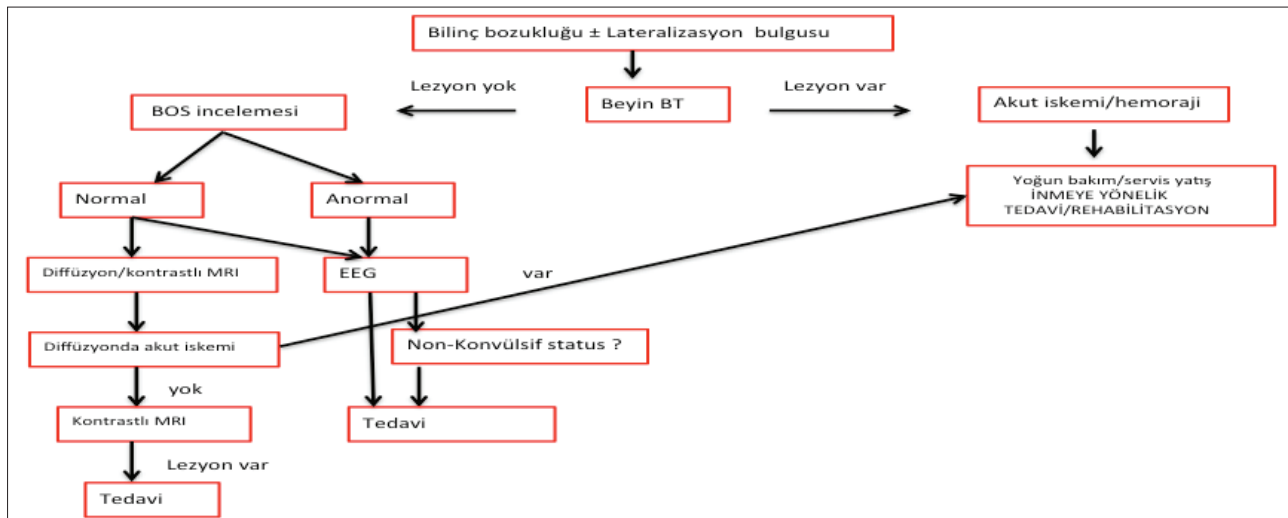
larak izlenen hastalarda tanımlanmıştır. Epileptik nöbetlerin gerek akut enfeksiyon gerek serebral tutulumun gözlemlendiği, özellikle iskemik ve hemorajik inme öyküsü olan hastaların takibinde gelişebileceği bilinmelidir (10). Garrigues ve arkadaşları, taburcu edildikten sonra telefon ile yapılan anket çalışmasında, hastalarda hafıza kaybı (%34), konsantrasyon güçlüğü (%28) ve uyku bozuklukları (%30,8) bildirilmiştir (9). Ancak bu çalışmada da enfeksiyondan ne kadar sonra bu sorgulama yapıldığı konusu net değildir. Nörolojik bulgular içerisinde en sık SSS'ne ait oklüzif fenomenler tartışılmakta (4), bu nedenle orta-ağır klinik tablo ile izlenen hastalarda daha hızlı kognitif etkilenebilirliğin olabileceği konusunda öngörüler bulunmaktadır (12). De Lorenzo ve arkadaşları taburcu olduktan ortalama 23 gün sonra muayane edilen hastaların %25,4'ünde yeni başlangıçlı bilişsel bozukluk belirlemişlerdir (13). Akut-subakut bilinç bozukluğu gelişen hastalardaki yaklaşıma ait aşağıdaki algoritma önerilir (Şekil 1). Kronik ve progresif süreçte bilişsel yeti yıkımlarında yeni gelişen lezyon dışlandıktan sonra kognitif süreçlerin değerlendirmesi endikedir.

Uyku bozukluklarına aktif hastalık ve sonrasında sık rastlanmaktadır (9). Duygudurum bozukluklarında artış olması ile birlikte insomnia, sirkadiyen ritim bozuklukları sıklıkla karşılaşılan uyku problemleri arasında gözlenmektedir (14).

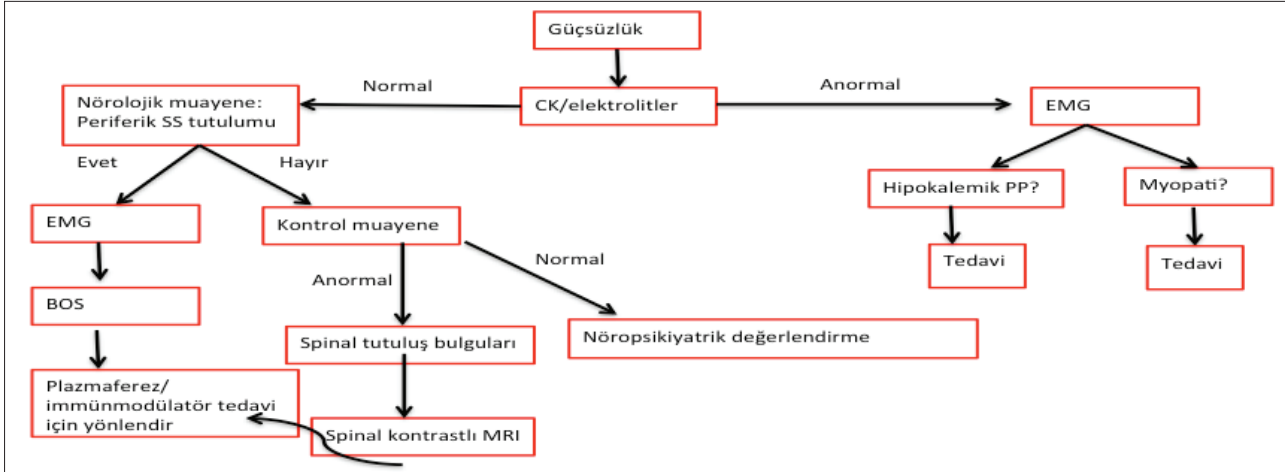
Periferik sinir sistemi-iskelet kası tutulumu

Akut dönem COVID-19 hastalarında en sık olfaktör (%85,6) ve gustatuar (%88) disfonksiyon bulgusu ile karşılaşılmıştır (15). Carvalho-Schneider ve arkadaşları, kritik olmayan COVID-19 tanılı hastaların 2/3'ünde akut bulgular ortaya çıktıktan iki ay sonra dahi anosmia/agusi yakınmalarının devam ettiğini göstermişlerdir (7).

Guillain-Barré sendromu (GBS), akut, post-enfeksiyöz immün aracılı poliradikülönöropatidir. Viral ya da bakteriyel enfeksiyondan bir kaç gün ile altı hafta arasında bir süreçte gelişir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası GBS olguları ilk kez Nisan 2020 (16)'de yayınlanmıştır. Kajumba ve arkadaşları 2020



Şekil 1. Bilinç bozukluğu ile gelen hastaya yaklaşım algoritması.



Şekil 2. Güçsüzlük yakınması ile gelen hastaya yaklaşım.

Ağustos ayına kadar COVID-19 ilişkili GBS olgularında, semptomların COVID-19 tanısı aldıktan 1-10 gün sonra başladığını, antigangliosid antikor (+) olgu sayısının az olduğunu ve hastalarının %39,2'sinin mekanik ventilatörde ve genel anlamda kötü prognoza sahip hastalar olduğunu ve hiçbir hastada beyin-omurilik sıvısında (BOS) SARS-CoV-2 antijenini gösteremediklerini bildirdiler (17,18). GBS tanısı orta-ağır düzeyde COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar arasında, %63,3'ü post enfeksiyöz, %36,6'sı ise para-enfeksiyöz dönemde semptomatik olarak saptanmıştır (17). Daha çok ileri yaşta görüldüğü vurgulansa da, 20 yaş altında da tanı alan vakaların olduğu bilinmektedir (18,19). Keddie ve arkadaşları ise İngiltere'de yaptıkları kohort çalışmasında, GBS insidansını 2016-2019 yılları arasında 1,65-1,88/100,000 olarak, 2020 pandemi dönemindeki insidansın ise bölgesel farklılık ve korelasyon göstermediğini vurgulamışlardır (20). Bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonu geçiren vakalarda ilerleyici nörolojik bulgular geliştiğinde GBS sıklıkla akla getirilmesi gereken periferik nörolojik sendromlar arasında olmalıdır. Hastaların bilateral fasiyal dipleji, poli-kranial nöropati ve jeneralize güçsüzlük, DTR kaybı ile prezente olabileceği akıld tutulmalıdır.

MERS, SARS enfeksiyonlarında olduğu gibi bir kaç vaka ile COVID-19 sonrası viral miyozit olguları rapor edilmiştir (21-23). Rabdomiyolizise ve sonrasında akut renal yetmezliğe neden olabileceği göz önünde tutulmalıdır (2). Viral enfeksiyonlar sonrası kas ağrıları, halsizlik, kronik *fatigue* durumu SARS gibi epidemik hastalıklardan dört yıl sonrasında dahi rapor edilmiştir (24). COVID-19 tanısı ile tedavi alan hastaların %5'i yoğun bakım desteği, %2,3'ü ise mekanik ventilasyon gerektirmektedir (25). Yoğun bakımda uzun süreli yatış sırasında gerek izlem, gerek taburcu edildikten sonra hastaların karşılaşılabileceği diğer nörolojik sendrom içinde kritik hastalık/yoğun bakım nöropatisi (YBNP) bulunmaktadır. YBNP, uzun süreli immobilitate, yatış döneminde sepsis, hipoglisemi/hiperglisemi/renal yetmezlik gibi sistemik hastalıklar, mekanik ventilatör ihtiya-

cının olması, nöromusküler bloker ve steroid kullanımı olan sıklıkla ileri yaştaki hastalarda gözlenebilmektedir. Akut gelişimli, simetrik ve diffüz tutulumun olduğu, kas gücünde ve kitlesinde azalma ile karakterize, miyopati ve nöropatinin eşlik ettiği bir klinikdir (26). Hastanın klinik takibi sırasında muayene bulguları ile tanıyı öngörmek ve elektrofizyolojik incelemeler ile desteklemek gerekir. Medikal tedavi sonrası, uzun süreli rehabilitasyon gerektiren bu hastalıklar mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. COVID-19 sırasında karşılaşılan nöromusküler hastalıklarda immün tedaviler ve diğer destek tedavi yaklaşımları hakkında Gudion ve arkadaşları tarafından rehber hazırlanmıştır (14). Güçsüzlük yakınması ile başvuran hastalar-daki yaklaşıma ait aşağıdaki algoritma önerilir (Şekil 2).

Anahtar Noktalar:

- SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası serebrovasküler olaylara yakınlığın artacağı bilinmelidir.
- Bulguların ağırlığı göz önünde bulundurularak, kronik sistemik hastalıkları bulunan hastalarda, kontraendikasyon yok ise antiagragan ya da klinik gerekliliğe göre antikoagulan kullanması gerekebilir.
- Enfeksiyon tedavisi sonrası hastanın klinik durumuna göre mobilize olması, kan şekeri ve tansiyon arteriyalin kontrol altında tutulması ve herhangi bir akut-subakut gelişimli nörolojik yakınma gelişiminde en kısa sürede bir sağlık merkezine başvurusu önerilir.
- Post-enfeksiyöz süreçte, hastanın immünolojik yanıtılığı henüz normale dönmemiş olabilir, olası kas ağrıları, genel güçsüzlük, parestezi, duyu kaybı gibi yakınmalar geliştiğinde ya da yakınmaları düzelmedi ise nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilmesi ve gerekli biyokimyasal, elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme incelemeleri ile tanı irdelenerek, tedavinin rehberlere göre şekillendirilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: Clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020;143(10):3104-20. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>
2. Román GC, Spencer PS, Reis J, et al. WFN Environmental Neurology Specialty Group. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci* 2020;414:116884. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884>
3. KaBBani n, OldS JI. Does COVID-19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Mol Pharmacol* 2020;97:351-3. <https://doi.org/10.1124/molpharm.120.000014>
4. Verkhatsky A, Li Q, Melino S, et al. Can COVID-19 pandemic boost the epidemic of neurodegenerative diseases? *Biol Direct* 2020;15(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00282-3>
5. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramírez JM, et al. COVID 19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect* 2021;82(3):378-83. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
6. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Postacute COVID-19: An overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(12):ofaa509. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
7. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(2):258-63. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
8. Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
9. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020;81(6):e4-6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
10. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020;12:e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>
11. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: Integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>
12. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther* 2020;12(1):69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>
13. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One* 2020;15(10):e0239570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239570>
14. Yadav SR, Kumar R, Kumar A, et al. Sleepless in COVID-19: how not to lose sleep in lockdowns. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020;90(2). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1364>
15. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-61. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
16. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
17. Kajumba MM, Kolls BJ, Koltai DC, et al. COVID-19-associated Guillain-Barre Syndrome: Atypical para-infectious profile, symptom overlap, and increased risk of severe neurological complications. *SN Compr Clin Med* 2020;2(12):2702-14. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00646-w>
18. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: An up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* 2021;268(4):1133-70. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>
19. Abolmaali M, Heidari M, Zeinali M, et al. Guillain-Barré syndrome as a parainfectious manifestation of SARS-CoV-2 infection: A case series. *J Clin Neurosci* 2021;83:119-22. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.11.013>
20. Keddie S, Pakpoor J, Mausele C, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2020:awaa433.
21. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 2015;43: 495-501. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0720-y>
22. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome: A case-controlled study. *BMC Neurol* 2011;11:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>
23. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020;6:1618-20. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
24. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *Neurol Sci* 2020;419:117179. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117179>
25. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, et al. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol* 2021;74(1):168-84. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>
26. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med* 2014;370(17):1626-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1209390>
27. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* 2020;94(22):959-69. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009566>

POST-COVID-19 DÖNEMİ TANIMLAR, SORUNLAR VE İZLEME MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

COVID-19 Post Akut Dönem Rehabilitasyon Önerileri

Rahmet Güner¹, Behice Kurtaran², Füsün Eyüboğlu³, Sibel Başaran⁴, Kezban Aslan Kara⁵, Selçuk Kaya⁶, Süheyla Kömür², Görkem Karakaş Uğurlu⁷, Rabia Eker Akıllı⁸, Oya Baydar Toprak⁹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Emekli Öğretim Üyesi

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana

⁵ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

⁶ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

⁷ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

⁸ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Giriş

COVID-19 sonrası hastaların yaşadığı orta ve uzun vadeli sorunlarla ilgili literatür verileri giderek artmaktadır. Semptomların çok değişkenlik gösterebildiği post-akut dönemde mevcut anlayışı standart hale getirebilmek için belirtilerin üç kategoriye ayrılması önerilmiştir:

1. Akut enfeksiyondan iyileştikten sonra devam eden rezidüel semptomlar,
2. İyileşme sonrası devam eden organ disfonksiyonları,
3. Asemptomatik veya hafif enfeksiyon sonrası gelişen yeni semptom veya sendromlar (1).

COVID-19 postakut dönem sorunlarına yönelik genel rehabilitasyon önerileri için hastalar akut dönemde almış oldukları tedavilere göre:

1. Hastaneye yatırılmadan/ayaktan tedavi edilmiş COVID-19 (hafif semptomatik hastalık/hafif COVID-19 pnömonisi),
2. Hastanede yatarak tedavi edilmiş COVID-19 (ciddi COVID-19 pnömonisi),
3. Yoğun bakımda tedavi edilmiş/ventilator desteği gerekmiş COVID-19 (kritik COVID-19) olarak sınıflandırılmıştır (2).

Hastaneye yatırılmadan/ayaktan tedavi edilmiş COVID-19

Post-akut dönemde bu hastalarda özel bir rehabilitasyon programı gerekmeyecektir. Hastalara kendi kendilerine yapabilecekleri solunum egzersizleri önerilir. Hastaların çoğu hafif aerobik

egzersizlerle (yürüme, pilates gibi) 4-6 hafta içinde toparlayacaktır. Enerji seviyelerinde ve nefes darlığında iyileşme tedricen gerçekleşebilir. Egzersizin yoğunluğu, tolere edildikçe arttırılabilir (3-5).

Akut COVID-19'dan sonra hafif nefes darlığı yaygındır. Hastaneye yatırılmayan hastalarda nadir görülen şiddetli nefes darlığı acilen sevk gerektirebilir. Nefes darlığı, solunum egzersizleri ile azalma eğilimindedir (3).

PCS semptomlarını bildiren birçok kişi akut dönemlerinde hastaneye yatırılmamış hastalar olduğundan bu gruptaki hastalarda eğer 6-12. haftalarda yeni bir semptom gelişmişse alternatif bir tanının dışlanması ve hastanın değerlendirilmesi gerekir (2).

Hastanede yatarak tedavi edilmiş COVID-19

İlk altı haftada, pek çok hasta iyileşmeye devam ettiği için hızlı bir şekilde pulmoner rehabilitasyon programına girmeleri genellikle gerekmeyecektir. Bu hastalarda duruma göre (kronik akciğer hastalığı, kalp hastalığı, nörolojik hastalık varlığı, imobilite, vb.) taburculuk sonrası pulmoner rehabilitasyon düşünülebilir (3,4).

Hastalar taburcu edilmeden önce, istirahat ve efor sırasında oksijen gereksinimi açısından değerlendirilmelidir. Hastalarda istirahat saturasyonu, dispne derecesi ve kendini iyi hissetmeleri ile ilişkili olmayan bir egzersiz/efor desatürasyonu görülebilir (6).

Solunum semptomlarını takip etmede pulse oksimetre oldukça yararlıdır. İstirahat SpO₂ ölçümleri ≥ %96 olan ama hareket ile desatürasyon semptomları (egzersiz sırasında ciddi nefes darlığı

veya baş dönmesi/sersemlik gibi) gelişen hastalarda ölçüm hareket sonrası (hasta uzakta, kendi kendine ölçüyorsa düz bir zeminde 40 adım attıktan sonra veya merkezde, süpervize ise bir dakika olabildiğince hızlı otur-kalk yaptıktan sonra) tekrarlanır. Hafif efor ile satürasyonda %3'lük bir düşüş anormaldir ve ileri inceleme gerektirir. SpO₂ değerleri sürekli $\leq$ %94-95 olanlarda da ileri değerlendirme yapılmalıdır (3).

Uzamış hastane yatışı ile ilişkili fiziksel fonksiyonlarda azalma ve günlük yaşam aktivitelerinde yetersizliği olan hastalar için erken rehabilitatif girişimler önerilmektedir (4,7).

COVID-19 hastaları, hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 6-8 hafta içinde düzenli günlük aktiviteler yapmaya teşvik edilmelidir. Egzersiz desatürasyonunun değerlendirilmediği durumlarda evde düşük-orta yoğunlukta fiziksel egzersizler [1,5-6 metabolik eş değer (MET) arası (1 MET istirahat, bazal metabolizma için harcanan enerjidir)] yapabilirler. Bu egzersizler semptom sınırlamasına ve bireysel ihtiyaçlara göre ayarlanmalıdır. Hastalığı sırasında oksijen tedavisi gerekmiş olan hastalarda başlangıçta düşük yoğunluklu egzersizler ($\leq$ 3 MET, modifiye Borg dispne şiddeti $\leq$ 3) önerilmeli ve eş zamanlı olarak kalp hızı, nabız oksimetresi ve kan basıncı izlenmelidir. Egzersizdeki kademeli artış hastanın semptomlarına dayanmalıdır (6,8).

Bireysel rehabilitasyon ihtiyaçlarının belirlenmesi açısından taburculuktan 6-8 hafta sonra hastalar fiziksel, emosyonel ve kognitif fonksiyonlar ve işe dönüş yönünden değerlendirilmelidir. Hastalar solunum fonksiyonlarının yanı sıra bir egzersiz testi (altı dakika yürüme testi gibi), kas kuvveti testi, mobilite, denge ve günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesine yönelik hasta tarafından doldurulan sonuç ölçütleri ile değerlendirilebilir (6).

Yatarak tedavi almış ve iyileşmiş hastaların (32 yoğun bakım, 68 servis hastası) taburculuktan 4-8 hafta sonra değerlendirildiği bir çalışmada servis hastalarında hastalıkla ilişkili yeni başlamış yorgunluk en fazla rapor edilen semptom (%60,3) iken, sonraki en yaygın semptomun nefes darlığı (%42,6) ve psikolojik distres (%23,5) olduğu görülmüştür. Yaşam kalitesi (EQ-5D) skorlarında da anlamlı düşme (%45,6) tespit edilmiştir (9). Hastaların taburculuktan iki ay sonra değerlendirildiği bir başka çalışmada da %53'ünün yorgunluk, %43'ünün dispne ve %22'sinin göğüs ağrısı çektiği belirtilmiştir (10). Bu semptomları uygun şekilde yönetmek ve hastaların işlevsel geri dönüşünü en üst düzeye çıkarmak amaçlı rehabilitasyon girişimlerinin uygulanması önerilmektedir.

Taburculuk sırasında semptomları/belirtileri devam eden kişiler, taburcu olduktan altı hafta sonra telefon/video değerlendirmesinden ve uygun olduğu hallerde daha sonra yüz yüze takip veya uzman sevkinden faydalanacaktır. Takiplerinde yeni semptom gelişen kişilerde alternatif bir tanının dışlanması ve hastanın değerlendirilmesi gerekir (2).

Yoğun bakımda tedavi edilmiş/ventilator desteği gerekmiş COVID-19

Ciddi düzeyde pulmoner etkilenmesi olan ve uzun süre yoğun bakımda izlenmiş hastalarda kaybedilen performansın geri ka-

zanılmasına yönelik kapsamlı pulmoner rehabilitasyon uygulamaları önerilir (11).

Pulmoner rehabilitasyon uygulamaları; respiratuvar ve fiziksel egzersiz eğitimi, solunum stratejileri, iş ve uğraşı tedavisi, hasta eğitimi ve sigara bıraktırma, nutrisyonel değerlendirme ve destek, psikososyal destekten oluşan bir bütünü içerir. Egzersiz programı en önemli bileşenidir ve kapsamlı bir değerlendirme sonrasında tüm program bireyselleştirilmelidir (11).

COVID-19'da bireysel, multidisipliner bir rehabilitasyon programının etkinliği ile ilgili literatürde çok yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, ciddi/kritik hastalarda taburculuktan hemen sonra solunum terapisi, respiratuvar kas eğitimi, mobilizasyon ve solunum algısı terapisi, endurans ve kuvvetlendirme eğitimi, konuşma ve yutma değerlendirmesi, iş-uğraşı tedavisi, psikolojik terapi ve nutrisyonel danışmanlığı içeren üç haftalık kapsamlı bir programın sonunda solunum fonksiyonlarında ve fiziksel performansta gelişme kaydedilmiştir. Ancak, hastaların önemli bir kısmında difüzyon kapasitesinde kısıtlılık ve rehabilitasyon programının sonunda devam eden nörolojik semptomları (periferik nöropati) olduğu belirtilmiştir (12). Pandeminin ilk dönemlerinde pulmoner rehabilitasyonun etkileri semptom başlangıcından sonra $\geq$ 6 ay geçmiş olan 65 yaş üstü COVID-19 hastalarında prospektif, randomize kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Hastaların pulmoner fonksiyon testleri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümü, altı dakika yürüme testi (6DYT), yaşam kalitesi, günlük yaşam aktiviteleri ve anksiyete, depresyon skorları değerlendirilmiştir. Altı haftalık solunum rehabilitasyonu sırasında hastalara solunum kas eğitimi (threshold Positive Expiratory Pressure ile), öksürme egzersizi, diyafragmatik solunum, üst ekstremiteler ve göğüs kaslarına germe egzersizleri yaptırılmıştır. Program sonunda kontrol grubuna göre anlamlı olumlu değişiklikler saptanmıştır (13). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar pulmoner rehabilitasyon programları oluşturulurken DLCO düşüklüğü ile seyreden pulmoner fibrozisin (restriktif patern) göz önünde bulundurulması gerektiğine dikkat çekmektedir.

Spesifik rehabilitasyon tekniklerinin etkinliği ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte genel olarak taburculuk sonrası aşağıdaki yaklaşımlar uygulanabilir (5,8,14-18).

Endurans eğitimi: Bisiklet ergometresi, koşu bandı veya yürüyüş şeklinde aerobik egzersizler yapılabilir. Haftada 3-5 kez, her seans 5-30 dakika, pik iş gücünün %50-80'inde yapılmalıdır. Hedef kalp hızı yaşa göre düzeltilmiş maksimum kalp atım hızının %60'ında veya yürünecek mesafe 6DYT'inde elde edilen değerlerin %80'inde olmalıdır. Egzersiz sırasında O₂ satürasyonu monitorizasyonu önerilmektedir. SpO₂ $<$ %88-90 olduğunda veya çarpıntı, terleme, göğüste sıkışma, nefes darlığı gelişmesi durumunda egzersiz durdurulmalıdır (8,14,16,17).

Kuvvetlendirme eğitimi: Üst ve alt ekstremitelere yönelik dirençli egzersizlerden oluşur. Özellikle üst ekstremiteler kasları üzerinde durulması önemlidir. Ekstremitenin kendi ağırlığı ile başlanıp, 1-5 kg'lık serbest ağırlıklar veya dirençli egzersiz bantları ile ilerlenebilir. Ağır hastalık geçirmiş olanlar bir tekrar için kaldırabileceği maksimum ağırlık miktarının (1 RM) %30-40'ında

başlayabilirler. Kas kuvvetinin artırılması için etkin öneri 1 RM'nin %65'inde, haftada üç kez yapılması şeklindedir (8,16,18).

Solunum eğitimi: Büzük dudak solunumu (dispneyle başa çıkabilmek için kullanılan bir solunumdur), diyafragmatik kontrol teknikleri (solunum hızını kontrol ederek gereksiz solunum yükünü azaltmayı amaçlar), torasik ekspansiyon teknikleri (pulmoner fibrozis ile ilişkili toraks rijiditesini azaltmayı amaçlar), torasik kas eğitimi (aksesuar solunum kaslarının eğitimi solunum yorgunluğunu azaltabilir) önerilebilir (14).

Egzersiz sırasında oksijen desteği sağlanması hipoksemiye önleyerek egzersiz süre ve yoğunluğunu artırır. Egzersiz sırasında hipoksemi 0,5-5 dakika süre ile SpO₂'nin %88-90 altına düşmesi veya başlangıca göre %2-5 azalmasıdır (16).

COVID-19'dan sağ kurtulan hastalar üzerindeki etki henüz tam olarak ortaya konulmamış olsa da, yoğun bakımda mekanik ventilasyon desteği almış hastaların %80 kadarında taburcu olduktan sonra da devam eden fiziksel, kognitif ve mental sağlık durumunda bozukluklar (yoğun bakım sonrası sendromu) görülmektedir. Bu hastalarda görülebilen ve etkileri uzun süre devam eden başta fiziksel yetersizlikler (kritik hastalık miyopatisi, kritik hastalık polinöropatisi, kas güçsüzlüğü ve atrofi, dekonduksiyon, şiddetli yorgunluk) olmak üzere multisistem etkiler nedeniyle kapsamlı multidisipliner rehabilitasyon önerilir (5,6,19).

Yoğun bakımda tedavi edilmiş olan hastaların diğer servislere taburculukları aşamasında yatarak rehabilitasyon gereksinimi multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil, oksijen saturasyonu ve solunum hızı stabil ve radyolojik progresyon göstermeyen hastalarda belirlenen hedefler doğrultusunda uygulanmalıdır (5,14,20).

Ciddi hastalık geçirmiş ve komorbid hastalığı olanlarda egzersiz mutlaka bireysel olarak ve hastanın hemodinamik yanıtlarına göre yapılmalıdır. Tanı konulmamış bazı durumlarda (miyokardit gibi) egzersizin tehlikeli etkileri, kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. Rehabilitasyon programının uygulanmasını etkileyen önemli bir unsur da obezite, sigara içme ve hareketsiz bir yaşam tarzını içeren premorbid durumlar tarafından engellenebilmesidir (6,8,21).

Taburculuk sonrası altı haftalık takipte yeni semptom geliştiren kişilerde alternatif bir tanının dışlanması ve hastanın değerlendirilmesi gerekir. Akut veya yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ve alternatif tanı ekarte edildikten sonra, post-COVID sendromu açısından hastaların multidisipliner değerlendirme yapılabilecek bir servise yönlendirilmesi önerilir (2,22).

Literatürde mevcut en uzun takip süresi (altı ay) ve en fazla hasta sayısına (1733 hasta) sahip olan bir çalışmada, hastaların %76'sının semptom başlangıcından altı ay sonra en az bir semptom bildirdiği gösterilmiştir. COVID-19'dan kurtulan hastalarda en sık yorgunluk veya kas güçsüzlüğü (%63), uyku güçlükleri (%26) ve anksiyete veya depresyon semptomları (%23) bildirilmiştir. Hastanede kaldıkları süre boyunca daha ağır hastalığı olanlarda pulmoner difüzyon kapasitesindeki bozulmanın daha şiddetli olduğu, bu hastaların anormal göğüs görüntüleme belirtilerine sahip oldukları görülmüş ve uzun-dönem

iyileşme için girişim yapılması gereken ana hedef popülasyon oldukları belirtilmiştir (23).

Hastalarda en sık bildirilen semptom olan yorgunluk için farmakolojik ve non-farmakolojik girişimlerin etkinliği ile ilgili basılmış veri bulunmamaktadır. Yorgunluk yönetimi ve egzersize dönüş konusunda rehberlik dolaylı kanıtlara dayanmaktadır. Bu hastalarda egzersiz dikkatli bir şekilde yapılmalıdır ve hastada ateş, nefes darlığı, şiddetli yorgunluk veya kas ağrıları gelişirse durdurulması önerilir (3). COVID-19 sonrası fiziksel aktiviteye dönüş ile ilgili en önemli çekince viral myokardit nedeniyle oluşabilecek kardiyak hasar, diğeri ise tromboembolik komplikasyonlardır. Kardiyak hasar ile ilgili veriler sadece yatarak tedavi almış hastalardan elde edilmiştir, asemptomatik veya hafif COVID-19'daki insidansı bilinmemektedir. Bu nedenle hasta en az yedi gün semptomsuz ise egzersize başlayabilir ve en az iki hafta minimum eforla başlamalıdır. Günlük yaşam aktivitelerini kolaylıkla yapıyor ve kişi aşırı yorgunluk veya nefessizlik hissetmeden 500 m yürüyebiliyorsa spora başlayabileceği belirtilmektedir (24).

COVID-19 hastalığında ayaktan takip edilmiş veya yatarak tedavi almış tüm hastalarda görülebilen post-COVID sendromunda multisistemik bir etkilenme söz konusudur. Bu nedenle hastaların kapsamlı olarak değerlendirilmesi (nefes darlığı ve oksijen gereksinimlerinin değerlendirilmesi ve yönetimi, rehabilitasyon ihtiyaçlarının değerlendirilmesi ve gerektiğinde sevk edilmesi, psikososyal değerlendirme ve gerektiğinde sevk edilmesi, kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi, yeni bir venöz tromboembolik hastalık tanısının değerlendirilmesi, efor sonrası halsizlik, yorgunluk ve nörolojik semptomların değerlendirilmesi gibi) ve tedavi edilmesi gerekir (2,22).

Rehabilitasyon gereksinimi açısından hastaların fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde "Post-COVID Fonksiyonel Durum Skalası ve COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screening Tool"un kullanılması önerilmektedir (2,25). Post-COVID sendromunda rehabilitasyon multidisipliner olmalı, hastanın ihtiyacına göre hedefler belirlenerek rehabilitasyon girişimleri planlanmalı ve mevcut semptomları için semptom yönetimi (örneğin nefes darlığı ve yorgunluk yönetimi konusunda tavsiye ve eğitim gibi) uygulanmalıdır (22).

Anahtar Noktalar

- Post-akut dönemde hastaların rehabilitasyon ihtiyaçları kapsamlı bir şekilde değerlendirilmeli, belirlenen defisitlere göre multidisipliner rehabilitasyon uygulanmalıdır.
- İlk altı hafta, pek çok hastada iyileşme devam ettiği için hızlı bir şekilde pulmoner rehabilitasyon programına girmeleri genellikle gereksizdir. Ciddi hastalık geçirenler pulmoner rehabilitasyondan yarar görebilir.
- Pulmoner rehabilitasyon modeli, COVID-19'un neden olduğu uzun vadeli solunum etkilenmesi olan hastalarda bir çerçeve program olarak uygulanabilir.
- Rehabilitasyon uygulamaları için hastalığın bulaşıcı olarak kabul edildiği süre önemlidir ve kesin bir fikir birliği bulun-

mamaktadır. Bu süreçte “telerehabilitasyon” uygulamaları önemli ölçüde faydalı olacaktır.

- Telerehabilitasyon video bağlantılı uygulamalar, telefon destekli ev eğitim kitapçıkları kullanımı gibi çeşitli sanal modellerle yapılabilir.
- COVID-19 sonrası hastaların yaklaşık %10'u uzamış hastalık yaşarlar. Bu hastaların çoğu bütüncül destek, istirahat, semptomatik tedavi ve aktivitelerin kademeli olarak artırılması ile spontan iyileşirler.
- Hastalarda yeni başlayan veya devam eden ya da şiddetlenen solunum, kardiyak ve nörolojik bulgular olması halinde uzman değerlendirmesi gerekir.
- Post-COVID sendromunda hedeflerin belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi ve bakım planları konusunda mevcut literatürde ortak kararlar iyi belirlenmiştir. Ancak solunum teknikleri, bilişsel eğitim ve mesleki rehabilitasyon müdahaleleri hakkında ayrıntılardan yoksundur.

KAYNAKLAR

1. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. A. Postacute COVID-19: An overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(12):ofaa509. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
2. NHS England. National Guidance for post-COVID syndrome assessment clinics. Nov 2020. Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/11/C0840-national-guidance-for-post-covid-syndrome-assesment-clinics-111220.pdf>
3. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
4. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit* 2020;26:e928996. <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>
5. Başaran S, Güzel R. COVID-19'da akut ve kronik dönemde rehabilitasyonun yeri. *Çukurova Med J* 2020;45(4):1818-28.
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;56(6):2002197. <https://doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>
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. <https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2020>
8. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020;54(16):949-59. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596>
9. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021;93(2):1013-22. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
10. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324:603. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
11. Kurtaiş Aytür Y, Köseoğlu BF, Özyemişçi Taşkıran Ö, et al. Pulmonary rehabilitation principles in SARS-COV-2 infection (COVID-19): A guideline for the acute and subacute rehabilitation. *Türk J Phys Med Rehabil* 2020;66(2):104-20. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2020.6444>
12. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in post-acute COVID-19 - an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021;57(2):189-98. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06549-7>
13. Liu K, Zhang W, Yang Y, et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract* 2020;39:101166. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>
14. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, et al. COVID-19 pandemic. What should PRM specialists do? A clinician's perspective. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020;56(4):515-24. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06317-0>
15. Korupolu R, Francisco GE, Levin H, et al. Rehabilitation of critically ill COVID-19 survivors. *J Int Soc Phys Rehabil Med* 2020;3:45-52. https://doi.org/10.4103/jisprm.jisprm_8_20
16. Yang LL, Yang T. Pulmonary rehabilitation for patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Chronic Dis Transl Med* 2020;6(2):79-86. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.05.002>
17. Sarıkaya S, Okan S. COVID-19 sonrası kronik dönemde pulmoner rehabilitasyon. In: COVID-19 Pandemisi ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (Eds Ayhan FF, Demirbağ Kabayel D):13-9. Ankara, Türkiye Klinikleri, 2020.
18. Zeng B, Chen D, Qiu Z, et al. Expert consensus on protocol of rehabilitation for COVID-19 patients using framework and approaches of WHO International Family Classifications. *Aging Med (Milton)* 2020;3(2):82-94. <https://doi.org/10.1002/agm2.12120>
19. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):60. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0201-1>
20. Sheehy LM. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill* 2020;6(2):e19462. <https://doi.org/10.2196/19462>
21. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long covid. *BMJ*. 2020;371:m4938. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4938>
22. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397(10270):220-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
23. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, et al. Returning to physical activity after COVID-19. *BMJ* 2021;372:m4721. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4721>
24. 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;56(1):2001494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-202>

POST-COVID-19 DÖNEMİ TANIMLAR, SORUNLAR VE İZLEME MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

COVID-19 Hastalığı Sonrası Dönem ve Psikiyatrik Sorunlar

Rahmet Güner¹, Behice Kurtaran², Füsün Eyüboğlu³, Sibel Başaran⁴, Kezban Aslan Kara⁵, Selçuk Kaya⁶, Süheyla Kömür², Görkem Karakaş Uğurlu⁷, Rabia Eker Akıllı⁸, Oya Baydar Toprak⁹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara Emekli Öğretim Üyesi, Ankara

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana

⁵ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

⁶ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

⁷ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara

⁸ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Adana

⁹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

a. COVID-19'un Tetiklediği Psikiyatrik Hastalıklar

COVID-19 pandemisi ilk başladığı andan itibaren bu pandeminin ruh sağlığı üzerindeki etkileri hakkında endişeler de başlamıştır. Pandeminin başlamasından beri neredeyse bir yıl geçtiğinde çalışmalar bu endişelerin haklı olduğunu ortaya koymaya başlamıştır. Çok sayıda prospektif çalışma COVID-19 hastalarının birçoğunda hastalık sırasında ortaya çıkan ve sonrasında devam eden anksiyete, depresyon ve insomnia belirtileri olduğunu göstermiştir. Benzer durum daha önceki enfeksiyon hastalıklarında da gösterilmiştir. SARS ve MERS sonrası deliryum, anksiyete, depresyon, mani, bellek sorunları ve insomnia bildirilmiştir (1).

Kesitsel çalışmalarda COVID-19 hastalarında nöropsikiyatrik tanı oranı yaklaşık %22,5 civarındadır (2-4). Taquet ve arkadaşlarının yayınladıkları 63,000'den fazla COVID-19 tanılı hastanın verisinin incelendiği çalışmaya göre hastaların %25,6'sında herhangi bir psikiyatrik hastalık vardır (%19,5 anksiyete bozukluğu, %15,9 depresyon, %2 psikoz). Bu çalışmada diğer altı kontrol sağlık durumuna göre (influenza, kemik kırıkları, deri hastalıkları ürolitiazis, koledokolitiazis, diğer solunum sistemi enfeksiyonları) COVID-19 hastalarında yeni psikiyatrik tanı olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Doksan gün sonunda yeni tanı %5,8 olarak bulunmuştur (kontrol grubuna göre risk neredeyse iki kat fazla). En sık da anksiyete bozuklukları (%4,7) ve duygudurum bozukluklarına (%2) rastlanmıştır. Yine toplam vaka sayıları da benzer olarak diğer sağlık durumlarından daha yüksek saptanmıştır (5).

Öte yandan psikiyatrik hastalığı olanlarda COVID-19 riskinin değerlendirildiği bir çalışmada dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bipolar bozukluk, depresyon ve şizofreni hastalarında COVID-19 riski daha yüksek bulunmuştur (6). Taquet ve arkadaşlarının çalışmasında COVID-19 öncesi bir yılda psikiyatrik hastalığı olanlarda COVID-19'a yakalanma olasılığı %65 daha fazla bulunmuştur (5).

COVID-19 ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki karşılıklı ilişki anlaşılabilir. Koronavirüs direkt olarak beyin dokusunu etkileyerek ya da reaktif immün yanıt nedeniyle dolaylı olarak psikopatolojiyi tetikleyebilir. Çalışmalar koronavirüsün nörotropik özellikler gösterdiğini ve nöronal hasarı tetikleyebileceğine işaret etmektedir (7). İmmün yanıtın yanında hastalığa yakalanma korkusu, gelecek hakkında belirsizlik, damgalanma, travmatik bellek, ekonomik güçlükler, kayıp yaşantıları ve sosyal izolasyon psikolojik zorlanmayı arttıracaktır. Nöroenflamasyon ve stresin tetiklediği enflamasyon, psikolojik zorluklarla beraber psikiyatrik hastalıklara yatkınlık yaratabilir (8).

b. COVID-19'un Uzun Süreli Komplikasyonları

Post-akut COVID-19 semptomları oldukça değişkenlik gösterebilir. Bunların başında dalgalı bir biçimde gözlenen hafif COVID-19 semptomları öksürük, sub-febril ateş ve yorgunluk gelir. Daha nadiren görülen belirtiler ise; nefes darlığı, göğüs ağrısı, baş ağrısı, nörobilişsel zorlanma, kas ağrıları, güçsüzlük, GIS rahatsızlıkları, döküntüler, metabolik anormallikler (diyabet kontrolünde bozulma gibi), tromboembolik durumlar, depresyon ve diğer psikiyatrik semptomlardır (9).

Bu tabloya neden olan etyopatolojik faktörler henüz aydınlatılmamıştır. Olası teoriler arasında yeterli antikor yanıtının ortaya çıkmamasından dolayı vireminin devam etmesi, relaps ve re-enfeksiyonlar, enflamatuvar ya da diğer immün reaksiyonlar, kondisyon kaybı ve ruhsal etkenler (travma sonrası stres reaksiyonları gibi) sayılabilir (10).

c. Post-Akut COVID-19 Semptomlarında Ayırıcı Tanı

Post-akut COVID-19 kliniğinde gözlenen nefes darlığı, göğüs ağrısı ve yorgunluk gibi bazı somatik yakınmalar anksiyete bozuklukları, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu gibi bazı psikiyatrik hastalıkların somatik yakınmaları ile benzebilir. Bu noktada ayırıcı tanı bu hastaların takip ve tedavisinde önemli bir yol ayrımıdır. Anksiyete bozukluklarında; yorgunluk, kas ağrıları, çarpıntı, nefes darlığı, terleme, titreme, çabuk yorulma, konsantrasyon güçlükleri izlenebilir. Benzer olarak depresyonda unutkanlık, yorgunluk, ağrı, iştah değişiklikleri, uyku sorunları gibi somatik yakınmalar sık gözlenmektedir.

Ayırıcı tanıda dikkate alınacak noktalar şöyle sıralanabilir;

- Psikiyatrik hastalıkların diğer belirti ve bulgularının varlığı (anksiyete bozuklukları için; gerginlik, kötü bir şeyler olacağı hissi, sürekli olarak kaygı ve korku gibi yakınmalar. Depresyon için; hayattan keyif alamama, isteksizlik, kararsızlık, motive olmama gibi şikayetler),
- COVID-19'dan önceki ruhsal durum (premorbid durum). Hastalık öncesi ve sonrasındaki iş, okul, sosyal yaşam aktivitelerinde işlevsellik, mizaç-karakter özellikleri,
- Daha önceki psikiyatrik öykü,
- Ailede psikiyatrik öykü,
- Uygun laboratuvar tetkikleri.

Post-Akut COVID-19 Hastalarının Psikiyatrik Takibi

Post-akut COVID-19 hastalarının takibi akut dönem hastaların takip ve tedavisi ile ortak yönler taşıdığı gibi bazı önemli farklılıklar içerecektir. Uzun dönem takiplerde de tıpkı akut dönemde olduğu gibi semptomların niteliği ve hastalığın tedavisinde kullanılacak yöntemler bir süre belirsizliğini koruyacak, zamanla artan deneyim ve bilgi ile hem hastalığın belirtileri ve patogenezi hem de tedavisinde gelişmeler kaydedilecektir. Bu nedenle bu hastaların yakın takibi, hasta takiplerinin dikkatli yapılması, bilgi deneyim paylaşımı ve iyi bir kayıt sistemine ihtiyaç vardır. Bunun için özelleşmiş post-akut COVID-19 poliklinikleri kurulabilir. Ulusal ve uluslararası takip ve tedavi kılavuzlarının oluşturulması ve bunların sürekli güncel tutulması gereklidir.

Eş tanı durumlarının tanınması, ayırıcı tanısı ve tedavisi önemli bir diğer konudur. Özellikle psikiyatrik hastalıklar ve bunların somatik belirtilerinin neler olduğu bilinmelidir. Psikiyatri dışı hekimlerin bu konuda bilgi ve deneyimlerinin güncellenmesi için eğitim çalışmaları planlanmalıdır. Gerekli görülen hastalar psikiyatri uzmanları ile beraber takip edilmelidir. Ancak bu bir ortak çalışma olarak yürütülmelidir. Hastanın semptomlarını açıklaya-

cak yeterli laboratuvar verisi ya da muayene bulgu olmadığında belirtiler "psikiyatrik belirtiler" olarak etiketlenmemelidir. Bu yaklaşım hasta tarafından da olumlu karşılanmayacaktır. Benzer klinik durumlarda psikiyatriye yönlendirilen pek çok hastanın şikayetlerinin psikiyatrik nedenlerle olduğu açıklamasını kabul etmediği, doktorları psikiyatriye yönlendirme yapsalar bile psikiyatri uzmanına başvurmamış ve başka uzmanlık alanlarına başvuru yaparak bir kısır döngüye girdikleri iyi bilinmektedir. Bu nedenle psikiyatri tedavi ekibinin bir parçası olarak sunulmalı ve hastanın takiplerinin ortak çalışan bir uzmanlar ekibi tarafından yürütülmesi gerektiği hastaya açıklanmalıdır.

Post-akut COVID-19 hastalarını değerlendiren hekimler de hastalarıyla beraber belirsizlik karşısında kaygıya kapılabilir ya da tanı-tedavi sürecindeki yetersizlikler hekimin ve hastanın ruhsal olarak zorlanmasına neden olabilir. Hekimin bu süreçte hastaya karşı açık olması, süreç boyunca elde edilen verileri hasta ile paylaşması, belirsizliği kabul etmesi ve bunu bir yetersizlik olarak değerlendirmemesi gereklidir. Benzer biçimde hasta da belirtilerini hekimiyle hiçbir kuşku, utanç ya da suçluluk duymadan paylaşabilmelidir. Hasta-hekim ilişkisini yakından ilgilendiren, birbirlerini suçlamadan ve üzerinde beraber çalışmaları gereken ortak bir konu olduğu bilinciyle hastalık süreci ele alınmalıdır. Bu süreçte hastanın asıl doktorunun yanında tedavi ekibinde psikiyatri uzmanı, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı ve dahiliye uzmanı mutlaka yer almalıdır. Gerekli görüldüğünde diğer uzmanlık alanları ile de işbirliği yapılmalıdır. Gereksiz (makul bir dayanağı olmayan) tetkik ve semptomatik tedavilerden kaçınılmalıdır. Her iki durumda da riskler söz konusudur. Birinci durumda iyatrojenik komplikasyon sorunları, kaygı ve kuşku yakınmaları artacaktır. İkinci durumda ise semptomatik tedavilerin yan etkileri tabloyu daha karmaşık hale getirebilirken bir yanda da işe yaramaması durumunda hasta ve hekimde ruhsal zorlanmalara neden olacaktır. Tam olarak anlaşılmamış belirtilerin varlığında dozunda bir muayene ve kontrol randevuları ile hastanın ve semptomların gidişatının tıbbi takibe alınması en işe yarar yol gibi görünmektedir.

Sağlık konusunda belirsizliklerin hakim olduğu dönemlerde psikososyal desteğin önemi her zamankinden fazladır. Psikososyal ihtiyaçlar yeterince karşılanmadığında mevcut sağlık durumu dalgalanabilmekte, tedaviye yanıtta ve klinik görünümde değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Post-akut COVID-19 hastalarında semptomların belirsizliği ve tedavide yapılabileceklerin henüz sınırlı olması nedeniyle psikososyal desteğin sağlanmasının bu hastalarda belirtiler üzerindeki etkileri kuşkulu olsa bile yaşam kalitesini arttıracığı ve belirtilerin yükünü azaltacağı bir gerçektir.

Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle de genel sağlığa olumsuz etki edebilecek olan alışkanlıkları azaltmak (sigara, alkol, sedanter yaşam, kötü beslenme) ve düzenli egzersiz gibi genel sağlığı destekleyen rutinleri oluşturmanın faydaları olabilir. Yaşam tarzı değişikliklerinin bugüne kadar pek çok tanı konulmuş hastalıkta belirtilerin şiddetini ve hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (diyabet, hipertansiyon, vb).

Hastalık ya da genel sağlığın bozulması başlı başına bir stres faktörüdür. Stres organizmanın kaynaklarını aşan bir yük karşısında ortaya çıkan psiko-sosyo-fizyolojik bir yanıttır. COVID-19 hastalığı da hem akut dönemde hem de post akut dönemde önemli bir stres kaynağıdır. Bu baskının sağlıklı bir biçimde yönetilmesi etkilerini de azaltacaktır. Temel stresle baş etme yöntemleri burada da işe yarayabilir. Bunlar arasında gevşeme ve nefes egzersizleri, psikososyal desteğin artırılması, stres kaynağının ve sahip olunan baş etme becerilerinin kişi tarafından nasıl algılandığı, bu algılamada işlevsel olmayan ya da aşırı felaketleştirilmiş düşünce ve inançların gözden geçirilmesi ve daha gerçekçi ve işlevsel düşüncelerle birlikte yeniden yapılandırılması gibi tekniklere dayalı bilişsel davranışçı teknikler daha önce benzer durumlarda (insomnia, sınav kaygısı gibi) işe yaradığı gösterildiği için kullanılabilir.

Anahtar Noktalar

- COVID-19 enfeksiyonu sonrası hastaların izlemlerinde; depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu belirtileri arasında yer alan; bozulmuş dikkat, hafıza, emosyonel labilite, yorgunluk, uykusuzluk yakınmaları açısından değerlendirilmeleri
- Yaşam kalitelerini etkileyen faktörlerin belirlenmesi
- Açıklanamayan tıbbi semptomların tedavi ekibinin ortak değerlendirmesi ile yönetilmesi
- Aile ve hasta yakınlarının yaşam tarzı değişiklikleri konusunda bilgilendirilmesi
- Yeterli psikososyal desteğin sağlanması

KAYNAKLAR

1. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7(7):611-27. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
2. Paz C, Mascialino G. Anxiety and depression in patients with confirmed and suspected COVID-19 in Ecuador 2020;74(10):554-5. <https://doi.org/10.1111/pcn.13106>
3. Zhang J, Lu H, Zeng H, et al. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun* 2020;87:49-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.031>
4. Nalleballe K, Reddy Onteddu S, Sharma R, et al. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain Behav Immun* 2020;88:71-4. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.020>
5. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021;8(2):130-40. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
6. Wang Q, Xu R, Volkow ND. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: Analysis from electronic health records in the United States. *World Psychiatry* 2021;20(1):124-30. <https://doi.org/10.1002/wps.20806>
7. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
8. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016;16(1):22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
9. Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Bmj* 2020;370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
10. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Bmj* 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE UYGULAMALARIN HUKUKİ SÜRECİ RAPOR

COVID Aşılmasında Olası Zorluklar Nelerdir?

Ali Kaya¹, Oğuz Reşat Sipahi², Bahri Teker³, Süha Şen⁴, Recep Öztürk⁵

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

³ Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴ İskenderun Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Hatay

⁵ İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19, pandemik bir enfeksiyon hastalığı olarak bir yıldan fazladır dünya gündemindedir.

COVID-19 sadece halk sağlığını tehdit etmekle kalmamış, eğitim, ekonomi, sosyal yaşamda ciddi sorunlara yol açmış, ayrıca geniş bir çerçevede hukuksal ve etik sorunlara da neden olmuştur.

Bu kapsamda hekim ve diğer sağlık çalışanları açısından COVID-19 sürecinde yaşanan hukuksal çerçevedeki sorunlar sağlık çalışanları, hizmet alanlar ve sağlık kuruluşları açısından ele alınacaktır.

Bu çerçevede ele alınacak sorunlar, değişik kurum çalışanlarından elde edilen bilgilerin yanında, değişik toplantılarda sorulmuş sorular ve basına/sosyal medyaya yansımış bazı şikayet konuları esas alınarak derlenmiştir.

Bu kapsamda İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi İdare Hukuk Anabilim Dalı web sayfası önemli bir kronolojik kaynaktır.

Şikayetler, fiyasyon, tanı, tedavi ve korunmada ihmal/yanlışlık; sevkte yaşanan sorunlar; çalışanların çalışma ve görevlendirme koşulları; kişisel verilerin korunması ve yaşanan servis kazası başlıkları altında toplanabilir.

İlgili sorunlarla ilgili bir inceleme, soruşturma sonucu idari karar veya yargı kararı elimizde yoktur. Birkaç olayda bilirkişi görüşleri mevcuttur.

COVID-19'un medikal açıdan halen değişik bilinmezleri olduğu gibi hukuki açıdan da bazı konular halen tartışılmaktadır.

A. COVID-19 süreci, hastalar ve hasta yakınları COVID-19;

1. COVID-19 tanısı almış olan hastalar

Uygulanan tedavi protokolleri

"COVID-19 tedavi protokolleri, farklı kullanılan ilaç ve dozları için algoritmalar ve bunlarla ilgili daha sonra yapılan şikayetler olduğu tespit edilmiştir."

COVID-19 sürecinde uygulan tedaviler hiç şüphesiz birer tıbbi müdahaledir.

Tıbbi müdahalelerin hukuka uygunluğuna ilişkin unsurlar burada da belirleyicidir: Tıbbi müdahalenin yetkili kişilerce icrası, hukuken öngörülmüş amaçlara yönelik olması, tıp bilimine genel kabul görmüş ilke esaslara uygunluk ve hastanın bilgilendirilmiş rızasının alınması (Gönenç) gerekir.

COVID-19 pandemisi dinamik ve değişen bir süreçtir. Bu süreç içerisinde tanı, tedavi, korunma ve diğer hususlarda hazırlanmış değişik rehberler, protokoller, algoritmalar da araştırma ve tecrübelerle edinilen bilgiler çerçevesinde kaçınılmaz olarak değişiklikler yapılmıştır ve yapılacaktır.

Bir tıbbi müdahalenin hukuka uygunluğunu, müdahalenin yapıldığı zaman ve şartlar altında değerlendirmek gerekir. Açılması muhtemel davalarda, sürecin doğru olarak değerlendirilmesi, tanı, tedavi ve korunma kapsamında ilgili tarihteki kabul gören uygulamaların esas alınması gerekir (Gönenç).

Hekimin tedaviyi uyguladığı dönemde var olan rehber, algoritma veya protokol/protokollere uygun bir tedavi yürütmüş olması gerekli ve yeterlidir, ayrıca kendisine bir kusur isnad edilemediği takdirde, istisnai olan kusursuz sorumluluk hâlleri dışında, sadece uyguladığı rehber, algoritma veya protokol (dava tarihinde bu uygulamanın eksik, yararsız hatta iyi sonuç vermeyen bir uygulama olduğunun belirlenmesi) nedeni ile bir zarar ortaya çıkmış ve/veya beklenen yarar elde edilmemiş ise hekim sorumlu tutulamaz (Gönenç).

Ayrıca hekim hastanın gelişen durumuna göre bu rehber, algoritma veya protokollerde olmasa dahi, hastaya gerekli aydınlatmayı sağlayarak durumun gerektirdiği tedavi takdirlerinde bulunabilir (Gülen).

Bu nedenle pandeminin ilk günlerinden itibaren uygulanan tedavi rehber, algoritma ve protokollerinin tespit edilerek bu konuda gerekli ön hazırlıkların yapılması, tedavi sürecinde pandeminin tüm dünya ve Türkiye'deki seyri ve uygulanan tedavi

protokolleri erişilebilir hale getirilmeli, COVID 19 süreci ile ilgili davalarda, bu sürecin uygulama ve teorisinde bilgi sahibi olan, yetkin kişilerden oluşan bilirkişilik uygulaması gündeme alınmalıdır (Gönenç).

B. Adalet ve hakkaniyete uygun olarak sağlık hizmetlerinden yararlanma hakkı

“PCR testi, evde izolasyon, acil birimlerde hasta triyajı, hastaların servislere yatırılması, kritik hasta yönetimi konusunda değişik sorunlar yaşandığı belirtilip şikayet konusu edilmiştir”.

Sağlık hizmetlerine yoğun taleplerin olduğu dönemlerde triaj konusu daha da önemli hale gelmiştir. COVID-19 kuşkulu/tanımlı hastalarda şiddetli hastalık için risk sınıflandırmaları, evde izolasyon, kritik hasta yönetimi, hava yolu yönetimine ilişkin rehber/algoritma/kriterlere uygun kararların hukuka uygun olduğu, somut olayın şartları ayrıca değerlendirmek koşulu ile sağlık çalışanının sorumluluğunun söz konusu olmayacağı hükükçuların genel kanaatidir (Gönenç).

Yataklı sağlık kurumlarında ve kendi yerleşim yerlerinde tedavi edilen hastalar bakımından gerek bu kararın yerindeliği gerek ise hasta hakları bakımından ayrı değerlendirme yapmak gerekecektir (Gönenç).

Bu kapsamda Gülan'ın görüşleri şöyledir:

“Testlere verilen ağırlık dışında, tabiplere klinik gözlemlere göre, sonradan değiştirilebilir nitelikte de olsa, inisiyatif verilerek hasta kabul etme yetkisinin meşru görülmesi gerekir. Testlere, hekimlerden daha fazla önem ve sonuç bağlamak tıp mensuplarının tıp mensuplarına yaptığı haksızlıktır.

Bu konuda inisiyatif verilmemesi bu karışıklığı içinden çıkılmaz hale getirmiş, mekanların işlevsel kullanımını zorlaştırmış, hasta olması pek muhtemel olanları hastalığı bulaştıracak şekilde insan içinde bırakılmasına yol açmıştır.”

Şikayetlerin büyük kısmı, hasta ve hasta yakınlarının normal tıbbi uygulamaları eksik açıklama sebebiyle ilgisizlik sayılmalıdır. Hekimler dışında, yardımcı sağlık personelinin, hasta ve hasta yakınlarına uygulama hakkında bilgi vermesi şikayetleri azaltacaktır. Test sonucunu beklemek zorunda iken hasta başında olmayan hekimin, hastaya ilgisizlikle suçlanması neyin beklendiğinin bilinmemesi sebebiyledir. Yapılanı anlamama, gerçek ilgi ve ilgisizliği bilgisizlikleri sebebiyle anlamayan hasta ve hasta yakınlarından kaynaklanan çok ağır ve haksız saldırılara, öfke patlamalarına sağlık çalışanlarının maruz kalmasına yol açmaktadır (Gülan).

2. COVID-19 ve aydınlatılmış onam

“Hastaların bilgilendirilmesi/aydınlatılması konusunda bazı şikayetler tespit edilmiştir”

Tıbbi müdahalenin hukuka uygunluk unsurların birisi de hastanın tedaviye ilişkin aydınlatılması ve rıza vermesidir. Rıza verme yeterliliğinde olan hastanın aydınlatılması esastır. Uygulamada sağlık kurumlarınca COVID-19'a ilişkin formlar hazırlanmıştır.

Bu formların bir kısmında sağlık kurum, kuruluşları, hekimler bakımından her türlü sorumluluğun ortadan kaldırıldığı görülmektedir. Böyle bir sorumsuzluk anlaşması içeren hükümler, Türk Borçlar Kanunu'nun 115. maddesinin 3. fıkrası gereği sağlık kurumları/çalışanları açısından mümkün olmayıp, muhtemel davalarda bu hususların tartışma konusu yapılacağı ve ilgili sorumsuzluk anlaşması içeren hükümlerin geçersizliğinin ileri sürüleceği görülmektedir. Sürecin yoğunluğu içinde yapılamayan bu çalışmalar (formların düzenlenmesi/kapsamı) en kısa sürede yapılmalıdır (Gönenç).

Aslolan bütün risklerin sayılması değil, yapılanların ve ancak pek muhtemel risklerin açıklanması olmalıdır. Bütün risklerin bir katalog olarak sayıldığı hâllerde aydınlatılmış bir rızadan bahsedilmesi de pek mümkün olmamaktadır. Hastanın aydınlatılmasına ilişkin açıklamaların sözlü ve -mümkünse- şahit huzurunda olması; hastaya okuduğunda bir şey anlayamayacağı bir kağıdın imzalatılmasından daha etkili ve geçerlidir (Gülan).

3. Tedavinin reddi ve sonuçları

“Hastanın evde veya hastanede tedaviyi reddetmesi kapsamında şikayetler olmuştur”.

Hastanın tedaviyi red hakkı Hasta Hakları Yönetmeliği'nde düzenlenmiş olup, COVID-19 bakımından en tartışmalı konulardan biridir. Tıp hukuku ve etiği açısından hastanın özerkliğiyle ilgili olan ve temelinde hastanın yaşam hakkı, vücut bütünlüğü gibi dokunulmaz, devredilmez haklarının teminatı olan, kısacası kişilik hakkına saygıyı ifade eden, bilgilendirilmiş rıza COVID-19 hastaları bakımından da geçerlidir. Burada hastanın tedaviyi reddi mümkün olmakla birlikte (hasta bu nedenle yaşamını kaybedebilir, hastalığı ilerleyebilir olsa da), verdiği kararın üçüncü kişiler açısından olumsuz sonuçlar yaratması kabul edilemez (Gönenç).

Türk Medeni Kanunu

Madde 432- Akıl hastalığı, akıl zayıflığı, alkol veya uyuşturucu madde bağımlılığı, **ağır tehlike arzeden bulaşıcı hastalık** veya serserilik sebeplerinden biriyle toplum için tehlike oluşturan her ergin kişi, kişisel korunmasının başka şekilde sağlanamaması hâlinde, tedavisi, eğitimi veya ıslahı için **elverişli bir kuruma yerleştirilir veya alıkonulabilir**. Görevlerini yaparlarken bu sebeplerden birinin varlığını öğrenen kamu görevlileri, bu durumu hemen yetkili vesayet makamına bildirmek zorundadırlar.

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu

Madde 72-57. maddede zikredilen hastalıklardan biri zuhur ettiği veya zuhurundan şüphelenildiği takdirde aşağıda gösterilen tedbirler tatbik olunur:

Kanun 1930 tarihli, burada COVID-19'un sayılmamış olması açısından Sağlık Bakanlığının salgın ilanı yeterlidir).

1. Hasta olanların veya hasta olduğundan şüphe edilenlerin ve hastalığı neşrû tamim eylediği tetkikatı fenniye ile tebeyyün edenlerin fennen icap eden müddet zarfında ve

sıhhat memurlarınca hanelerinde veya sıhhi ve fenni şartları haiz mahallerde tecrit ve müşahede altına vaz'ı.

2. Hastalara veya hastalığa maruz bulunanlara serum veya aşı tatbiki.

Bu çerçevede kişilere zorla tedavi uygulamak mümkün olmakla birlikte, tecrit edilmelerinin yasal dayanağı bulunmadır (Gönenç).

Bu çerçevede hukukçular arasında farklı görüşler de mevcuttur.

Bulaşıcı bir hastalıkta karantina kararı verildiği takdirde hastanede tutulabileceği ama tedaviyi reddettiği takdirde zorla tedavi edilemeyeceği, karantina kararı olmadıkça da hastanede zorla tutulması hürriyeti tahdit suçuna vücut verebilir olduğunu belirtenler vardır (Hakeri).

"Kamu sağlığını gerektiren bu durumlarda, kişilerin **tedaviye katlanma yükümlülüğü** bulunmaktadır. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu hükümlerine göre bildirim yükümlülüğü kapsamında olan hastalıklarla ilgili olarak kişilere, tabip tarafından yapılacak **teşhis ve tedaviye** yönelik muameleye **katlanmak yükümlülüğü** getirmiştir (m. 67). Hatta bu yükümlülüğe aykırı davranan hastalarla ilgili olarak, yaptırım öngörülmüştür (m. 287). Aynı şekilde, bu durumlarda tabipler açısından da **teşhis ve tedavi yükümlülüğü** bulunmaktadır (Ayrıca bkz. 1593 s. K., m. 88, 90, 103, 107).¹¹

Keza, 4721 sayılı **Türk Medeni Kanunu**'na göre, "*ağır tehlike arz eden bulaşıcı hastalık (sebebiyle) toplum için tehlike oluşturan her ergin kişi, ... tedavisi ... için elverişli bir kuruma yerleştirilir veya alıkonulabilir*"; gerektiğinde ilgili kişi hakkında zor kullanılabilir (m. 432)." (Özgenç İ. ve ark.)

Bu kapsamda Gülan da Özgenç ve arkadaşlarının ifade edilen görüşlere katılmaktadır:

"Kişi tedaviyi başkasına zarar vermeyecek durumlarda reddedebilir. Başkalarına zarar verecek bulaştırıcı bir hastalığın tedavisini reddetmek, kendisinin bilerek başkasının sağlığını tehlikeye atıyor olması sebebiyle hukuki sorumluluğunu da gerektirir.

Bir kanser hastasının tedaviyi reddetme hakkı, bulaştırıcı bir hastalık hamilinin tedaviyi reddetme hakkıyla aynı nitelikte değildir. Üçüncü kişilere zarar verme kesin tehlikesi varken, tedaviyi reddetmek suretiyle gösterdiği iradesiyle başkalarına zarar vermesi halinde mali ve cezai sorumluluğu doğar."

Bulaşıcı hastalıklarda tedavi reddi konusunda Özgenç'in görüşü şöyledir: "Kamunun sağlığı bakımından tehlike arz eden bulaşıcı bir hastalığa maruz kalan kişi ile ilgili olarak 1593 sayılı kanun karantina tedbirine katlanmanın yanı sıra tedavi yükümlülüğü getirmiştir. Bu yükümlülüğün varlığıyla, kişinin rızası hilafına tedavi edilebilip edilemeyeceği meselelerini birbirine karıştırmamak gerekir. Elbette ki, kişi istemediği takdirde tedavi edilmesi bakımından bir fiili imkansızlık söz konusudur. Tedavi edilmeyi arzu etmeyen bir kişiyi hekim zorla tedavi

edemez. Ancak, buna rağmen, kamunun sağlığı bakımından tehlike arz eden bulaşıcı bir hastalık dolayısıyla kanunla tedavi yükümlülüğü ihdas edebiliriz. Bu yükümlülüğün gereğinin yerine getirilmemesi halinde, kişi belirli hakları kullanmaktan, belirli kamu hizmetlerinden yararlanmaktan yoksun bırakılabilir."

Özgenç'in karantina konusunda kişinin rızasının aranmayacağını aşağıdaki şekilde belirtmektedir: "Kamunun sağlığı bakımından tehlike arz eden bulaşıcı bir hastalığa maruz kalan kişi ile ilgili olarak 1593 sayılı kanun karantina tedbiri uygulanabilir. Karantina tedbirinin mahiyetine ve nerede uygulanacağına hekim karar verir. Karantina tedbirinin uygulanabilmesi için, kişinin rızasının bulunması gerekmemektedir. Tedaviden farklı olarak, kişi istemese dahi, hakkında karantina tedbiri uygulanabilir, tecrit edilebilir."

4. COVID-19 tanısı almayan diğer hastalar

a. Elektif tıbbi işlemlerin durması ve/veya ertelenmesinden kaynaklanabilecek sorunlar

b. Sağlık hizmet sunucularına erişim zorluğu nedeniyle yaşadığı iddia edilebilecek sorunlar

Bu konuda muhtemel şikâyet ve davalara hazırlık yapılmalıdır. Süreçte pandemi hastaneleri vd. hastanelerin başta acil sağlık hizmetleri olmak üzere hizmetleri kesintisiz sağlamaya yönelik düzenlemeleri ile süreç belgelenmelidir. Kronik hastalar, kanser hastaları gibi gruplar açısından ortaya çıkan/çıkarılacak sorunlar belirlenmeli, bundan sonraki COVID-19 süreci ve olası diğer pandemi süreçleri için hazırlıklar yapılmalıdır (Gönenç).

Elektif işlemlerin salgın sürecinde ertelenmesi kapsamında Gülan'ın görüşü: "İşlem dosyası bakımından daha büyük bir riskin varlığı halinde, daha düşük bir riskin tercih edildiğinin ortaya konulması, genel bir uygulama olarak değil, hasta bazında bir tercih ve uygulama olması gerekir." şeklindedir.

5- COVID-19 salgını sürecinde uzaktan verilen sağlık hizmetleri

Günümüzde tele-tıp ve daha geniş olarak ele almak gerekirse, e-sağlık uygulamalarına ilişkin hukuki bir düzenlemenin eksikliği en fazla tartışılan konulardan biridir.

Pandemi sürecinin kontrol altına alınması ile birlikte, sağlık hizmet sunum alanının en öncelikli konusu olarak e-sağlık uygulamaları ele alınmalı, ilgili uzmanlarca bilimsel standartlar belirlenmeli; hizmet sunucuları açısından kullanılan sistem ve uygulamaya ilişkin teknik ve hukuki alt yapı prensipleri belirlenmelidir (Gönenç).

Bu konuda yapılacak bir hukuki düzenlemeyle uygulamaların yasal sınırları çizilerek, hastanın kimlik bilgilerinin doğrulanması, hastanın bilgilendirilme hakkı, hasta mahremiyeti, kişisel verilerin korunması, sağlık hizmet sunucusunun hukuki sorumluluğu, geri ödemeler, tıbbi kayıtlar gibi konulardaki belirsizliklerin giderilmesi sağlanmalıdır (Gönenç).

Özgenç; "Teşhis ve tedavi, hekimin hastayla doğrudan temasını gerekli kılar." kanaatini ifade etmiştir.

Gülan'ın bu kapsamdaki görüşü "uzaktan verilebilecek kadarıyla tıbbi danışmanlığa engel bir durum yoktur" şeklindedir.

6. Refakatçiler

Hasta Hakları Yönetmeliği uyarınca refakatçi bulundurmamak bir hak olarak sayılmıştır. COVID-19 sürecinde hastaların refakatçi bulundurmasına izin verilmemesi bir hasta hakkı ihlali olarak kabul edilemeyeceği gibi, zorunlu bazı hallerde COVID-19 tanısı alan hastanın refakatçi bulundurması da kabul edilebilir bir durumdur (Gönenç).

Hasta Hakları Yönetmeliği ve ilgili mevzuatta yer alan "aydınlatma yükümlülüğü ve esasları" temel olarak tıbbi müdahaleye maruz kalacak kişiye (hastaya) ve tıbbi müdahalelere ilişkin yapılan bir düzenlemedir (Gönenç).

Bu anlamda refakatçiye yönelik bir aydınlatma yükümlülüğünden söz edilemez, ancak refakatçinin bilgilendirilmesinden söz edilebilir (refakatçi olmanın isteğe bağlı olduğu, verilen tıbbi maskenin sürekli takılması, gerektiğinde değiştirilmesi, diğer hastalar, refakatçiler, sağlık personeli ile iletişiminde uyması gereken kurallar, hasta ile temasta koruyucu malzemelerin kullanımı ve temini, hastaneden ayrılma sonrası karantina önlemlerinin alınması....gibi) (Gönenç).

Pek çok sağlık kurumu refakatçiler için yazılı bilgilendirme formları düzenlemekle birlikte, bilgilendirmenin şekline ilişkin hukuki bir düzenleme olmadığı, bu bilgilendirmenin sözlü olarak da yapılabileceği, sadece ispat açısından yazılı-imzalı belgelerin tavsiye edilebileceği söylenebilir (Gönenç).

Refakat sürecinde COVID-19 bulaşan hasta refakatçilerinin hukukun şikayet, müracaat, dava haklarını kullanacakları ihtimaline ilişkin olarak, bu konuda benzer vakalarda farklı sonuçları önlemek adına gerekli açıklamalar önceden yapılmalıdır (Örneğin; refakatçilerin yazılı aydınlatma formu imzalamalarının zorunluluk olmadığı, kendilerine sözlü bilgilendirme yapılabileceği...) (Gönenç).

Refakatçilerin hastalık bulaşma riskini bilmemeleri, yaşamın olağan akışına uygun olmamakla birlikte, COVID-19 tanısı alan hastaya yaklaşım, ekipmanların kullanımı, karantina süreci vb. konularda eğitim alması sağlanmalıdır. Yatan hasta formlarına (eğer yok ise) bu eğitimin verildiğinin eklenmesi refakatçi bilgilendirme formlarının imzalatılmasından daha uygun bir çözüm olabilir (Gönenç).

Bu kapsamda Özgenç'in görüşü şöyledir: "Hastanede tedavi görmekte olan kamu sağlığı bakımından tehlikeli bulaşıcı hastalık hastalarının yanında refakatçi bulundurulmaması gerekir. Şayet bulundurulması gerekiyorsa, buna kişinin enfekte olmasını önleyecek tedbirlerin alınmasıyla izin verilebilmelidir. Onam alınması yeterli değildir."

Bu kapsamda Gülan'ın görüşü şöyledir. "Refakatçi olması, hastanın tedavi ve bakımını da kolaylaştıracak bir husustur. Tıbbi bir işlem yapmayacak, hasta bakıcıların yapabileceği temizlik ve gözlem, haber verme işlevini yerine getirecektir. Yoğun dönemlerde refakatçi sadece hastaya değil, tıbbi hizmetin

yükünü de alarak katkı sağlayabilir. Hastası için riski alan refakatçinin kabulüne, yer darlığı sebebiyle tıbbi hizmete engel olmayacaksa, imkan tanınabilir. Bilgilendirilmesi ve riski bilecek almak hususunda basit bir rızası yeterlidir. Elbette bu hastalığın salgın olması sebebiyle, yüksek bulaşma riski nedeniyle refakatçinin yaşı, katkıda bulunabilecek sağlık, beceri ve dayanıklılık şartlarını taşıması aranabilmelidir. Fayda/zarar hesabı yapılabilmelidir".

Bu kapsamda da bazı görüş farklarının olduğu görülmektedir. Eğer refakatçi izni verilecekse mortalite açısından risk faktörleri olmayan veya en az olanlardan seçilmeye çalışılması tıbbi açıdan gereklidir.

7. Hekimler ve diğer sağlık çalışanları

7.1. Sağlık çalışanlarının güvenliği (Yeterli ekipman sağlanması vb.)

Sağlık çalışanları ve/veya yaşamını kaybeden sağlık çalışanlarının yakınları tarafından açılan davalarda (maddi manevi tazminat, destekten yoksun kalma) söz konusu durumun (iş ve çalışma koşullarının, ekipmanın yetersizliği) gündeme getirilebileceği tahmin edilebilir (Gönenç).

Bu noktada organizasyon kusuru nedeni ile idarenin sorumluluğunun gündeme gelmesi de beklenen bir durumdur (Gönenç).

7.2. Görev yerleri dışında görevlendirilmeleri

Bu konu özellikle "Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortası" bakımından önem taşımaktaydı.

"Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortasında Kurum Katkısına İlişkin Usul ve Esaslara Dair Tebliğ'de Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliği" Resmi Gazete'de yayımlanarak (T.23 Mayıs 2020/31135), özel sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışan ve mesleklerini serbest olarak icra eden sigortalıların kendi görev yeri ve branşı dışında da olsa ilgili mevzuat çerçevesinde kamu ve özel sağlık kurum ve kuruluşlarıyla buralara bağlı, ilgili veya ilişkili birimlerinde salgın sebebiyle görevlendirilmeleri nedeniyle yürüttükleri faaliyetleri, ilave sözleşme düzenlenmeksizin veya prim tahsil edilmeksizin poliçe kapsamına dahil edilmiştir. Böylece söz konusu görevlendirmeler kapsamındaki tüm iş ve işlemler "Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortası" poliçesi kapsamına alınarak, sağlık çalışanları bakımından belirsizlik yaratan tartışmalar sonlandırılmıştır (Gönenç).

Bu çerçevede Gülan da benzer kanaate sahiptir: "Sigorta şirketleri, bu tebliğ hükümlerine uymayarak COVID-19 kapsamındaki çalışmaları poliçe kapsamı dışında tutamaz. İlgili şirketler, bu tebliği hukuka aykırı buluyorsa idari yargıda iptal davası açmalı ve iptal ettirmelidirler."

Görevlendirmelerin resmi olarak yapılması ve görevlendirilen personele görev belgesi düzenlenmesi, görevlendirilen personelin ilgili göreve uygunluğu/yeterliliğinin değerlendirilmesi, her türlü güvenliğinin sağlanması diğer önemli bir konudur.

(Özellikle COVID-19 tanısı alan hastaların tedavisi konusunda bilgi ve yeterliliği olmadığını düşünen sağlık çalışanları, görevleri sırasında hatalı bir tıbbi uygulama yapmışlar ise, bu durumu kendilerine yönelik açılan davalarda savunma olarak kullanacaklarını açıkça ifade etmektedirler) (Gönenç).

(Yakın tarihte bir sağlık hukukçumuza iletilen bir vakada, fiyasyon ile görevlendirilen hekim şiddete maruz kaldı, beraberinde bir görev kartı, belgesi olmadığını ifade etti. İlgili kurumca olay sonrası belgenin hazırlandığı duyurunun alındığı belirtilmiştir) (Gönenç).

8. COVID-19 tanısı alan ve vefat eden sağlık çalışanları (meslek hastalığı vb. konular)

Kamuoyu nezdinde, konuya ilişkin belirsizlik devam etmektedir. Bu süreçte sağlık çalışanlarının mesleki maruziyetten dolayı enfekte olmasının meslek hastalığı/iş kazası olarak kabul edilmesi gerekliliği karşısında, konuya ilişkin belirsizliğin de bir an önce giderilmesi gerekmektedir (Gönenç).

Sağlık Bakanlığı tarafından 18 Aralık 2020 tarihinde yayınlanan genelge bu kapsamda bir açılımın başlangıcı olabilir.

Gülan konuyla ilgili olarak; "Sağlık hizmetinde görev yaparken, bu görev dolayısıyla hasta olan ve vefat eden her sağlık çalışanının yakını mali ve hukuki bakımından en lehine olan düzenlemeye tabi tutulmalıdır. Hükmen şehit sayılmalıdırlar. Terör şehitleri, 15 temmuz şehitleri gibi, geride kalanlarına tanınan tüm hukuki avantajlar tanınmalıdır" değerlendirmesini yapmıştır.

9. İzin, istifa... vb. sınırlandırmalar:

Özellikle istifa konusunun yasal dayanağı tartışılmaktadır (Gönenç).

Genel bir yasak uygun değildir; kaçınılmaz haller olabilir (Gülan).

"İstifa tek taraflı bir irade açıklamasıdır. Vazgeçirmek, caydırma isteniyorsa, bu salgında istifa edene belli süre geçmeden tekrar kamu kuruluşunda istihdam yasağı getirilerek insanları istifa etmekten caydırıcı bir hukuki ortam oluşturmak hukuki olurdu." (Gülan).

"Anayasamızın 119'uncu maddesindeki usûle uyularak ülkede salgın hastalık sebebiyle olağanüstü hâl ilân edilmesi gerektirdi. Olağanüstü hâl ilân edilmiş olsaydı, sağlık personeline getirilen istifa yasağı, 657 sayılı Devlet Memurları Kanununun 96. maddesinde dayanır hale gelecekti ve hukuka uygun olacaktı" (Gözler).

B. Hastalığın engellenmesi ve yayılımının azaltılması konusunda alınan her türlü tedbirin hukuka uygunluğu

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu Madde 72-57. maddede zikredilen hastalıklardan biri zuhur ettiği veya zuhurundan şüphelenildiği takdirde aşağıda gösterilen tedbirler tatbik olunur:

(Kanun 1930 tarihli, burada COVID-19'un sayılmamış olması maddenin uygulanmasına engel değildir, Sağlık Bakanlığının salgın ilanı yeterlidir) (Gönenç).

1. Hasta olanların veya hasta olduğundan şüphe edilenlerin ve hastalığı neşrü tamim eylediği tetkikatı fenniye ile tebeyyün edenlerin fennen icap eden müddet zarfında ve sıhhat memurlarınca hanelerinde veya sıhhi ve fenni şartları haiz mahallerde tecrit ve müşahede altına vaz'ı.

2. Hastalara veya hastalığa maruz bulunanlara serum veya aşı tatbiki.

Pandemi sürecinde getirilen yasak ve sınırlamaların temel dayanağı (diğer md. 27) yukarıdaki maddedir. Maddede hasta olan, hasta olduğundan şüphe edilenler ve hastalığı yaydığı tespit edilenler ifade edilmiş olduğundan, hasta ve hastalık şüphesi olmayan grupları da içerir şekilde (sağlıklı bireylere yönelik, özellikle belirli yaş grupları) "genel kategorik yasaklar" eleştirilmektedir. Konu alınan tedbirlerin hukukiliği noktasındadır; tedbirlerin yasa ile öngörülmesi, açık, somut, belirli, ölçülü olması noktasındadır ve bu durum Anayasa hukukunun konusudur. Özellikle Anayasa hukuku öğretim üyelerinin bu konudaki eleştirilerinin dikkate alınması gereken yönleri olduğu kabul edilmeli ve gereken yasal düzenlemeler yapılmalıdır. Eleştirilerin büyük bir kısmı tedbirlere değil, tedbirlerin hukukiliğine yöneliktir (Gönenç).

Bu kapsamda Gülan'ın açıklaması: "Anayasal sorun şudur: Anayasamızda temel haklar için getirilebilecek düzenlemeler ile yapılacak sınırlamalar eskiden genel bir madde halinde yer alıyordu. Bunun özgürlükler bakımından güvence oluşturmadığı eleştirisi üzerine, artık her bir temel hakkı düzenleyen maddede, sınırlama sebepleri de sayıldı. Sorun genel sağlık gerekçesinin gereken her bir maddede yer almamasından kaynaklandı."

Pandemi dönemi kısıtlamalarının ihlaline yönelik para cezaları da tartışmalı konulardan bir diğeridir. Cezaların yasal dayanağının yanı sıra aynı eylem nedeniyle verilen farklı cezalar için pek çok kişi başvuru yapmaktadır (Türk Ceza Kanunu ve Kabahatler Kanununda öngörülen para cezası miktarı arasında önemli fark vardır) (Gönenç).

C. Sağlık kişisel verilerinin korunması ve hasta mahremiyeti

Küresel Mahremiyet Asamblesi (GPA-Global Privacy Assembly) tarafından başlatılan COVID-19 çalışmalarında; temas takibi ve konum izleme uygulamalarından COVID-19 testlerine kadar, "veri koruma ve mahremiyet" konusunun hiçbir dönemde içinde bulunduğumuz süreçte olduğu kadar önem arz etmediği ifade edilerek, kişisel verilerinin korunmasında doğru denge- nin bulunması gerektiği belirtilmiştir (Gönenç).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de içinde bulunduğumuz süreçte özel nitelikli kişisel veriler başta olmak üzere, her türlü verinin elde edilmesi, depolanması, aktarılması, elde edilebilir hale getirilmesi gibi veri işleme faaliyetleri ve belirlenen yöntemlere ilişkin hukuki ve etik tartışmaların devam edeceği açık olarak görülmektedir (Gönenç).

Mobil uygulamalar vb. yöntemlerle hastalığı taşıyan veya taşıma riski bulunan kişilerle temasa geçenlerin tespit edilmesi, virüsün yayılma haritası çıkartılarak tedavi ve karantina uygu-

lanması, karantinaya alınanların kontrolü, sokağa çıkma yasasının uygulanması gibi amaçlarla ilgili kişilerin sağlık, konum ve iletişim bilgileri gibi kişisel verileri de işlenebilmektedir. Kişisel Verileri Koruma Kurumunun belirttiği şekliyle; söz konusu durumlarda toplum sağlığının korunması ve böylece kamu düzeni ile kamu güvenliğinin sağlanmasını teminen yetkili kurum ve kuruluşlarca bu yöntemlere başvurulması yasal olarak mümkün görülmekle birlikte, kişisel verilerin güvenliğinin gözetilmesi, konum verilerinin ve kişilerin hareketliliklerinin izlenmesi gibi kişisel verilerin işlenmesinin hukuka uygun olması için, bu faaliyetlerin veri koruma hukukuna egemen olan temel ilkeler çerçevesinde gerçekleştirilmesi gerektiği tartışmasıdır (Gönenç).

Ülkemiz açısından, Kişisel Verileri Koruma Kurumunun kamuoyuna yönelik duyurusunda da belirtildiği gibi; sağlık hizmetlerinin sağlanması ve kamu sağlığının korunmasının esas olduğu pandemi sürecinde dahi 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu uyarınca, özellikle kişilerin sağlık verilerinin ve diğer kişisel verilerin işlenmesi gerektiği durumlarda söz konusu faaliyetlerin kanun hükümlerine uygun yürütülmesinin sağlanması ve veri güvenliğine yönelik gerekli idari ve teknik tedbirlerin alınması kaçınılmazdır. 6698 sayılı kanunda kişisel verilerin işlenmesinde sayılan ilkeler 4. maddede belirlenmiştir (Gönenç).

Bu madde uyarınca, kişisel veriler, kanunda ve diğer kanunlarda öngörülen usul ve esaslara uygun olarak işlenebilir. COVID-19 pandemisi sürecinde de, kişisel verilerin işlenmesinde söz konusu olan hukuka ve dürüstlük kurallarına uygun olma, doğru ve gerektiğinde güncel olma, belirli, açık ve meşru amaçlar için işlenme, işlendikleri amaçla bağlantılı, sınırlı ve ölçülü olma ve ilgili mevzuatta öngörülen veya işlendikleri amaç için gerekli olan süre kadar muhafaza edilme ilkeleri aynı şekilde uygulama alanı bulacaktır. 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanununun 5. maddesinde kişisel verilerin işlenme şartları, 6. maddesinde ise sağlık verilerinin dahil olduğu özel nitelikli kişisel verilerin işlenme şartları belirlenmiştir. Bu noktada, kişisel verilerin ancak Kanunun 5. ve/veya 6. maddesinde belirtilen şartlara uygun olarak işlenmesi söz konusu olabilir. Kanunun 28. maddesinde kişisel verilerin millî savunmayı, millî güvenliği, kamu güvenliğini, kamu düzenini veya ekonomik güvenliği sağlamaya yönelik olarak kanunla görev ve yetki verilmiş kamu kurum ve kuruluşları tarafından yürütülen önleyici, koruyucu ve istihbari faaliyetler kapsamında işlenmesi hali düzenlenmiştir (Gönenç).

Bu konuda hukuki bir düzenleme bulunması, düzenleme kapsamında yapılan veri işlemeyi hukuka uygun hale getirmekte olduğu hukukçular tarafından ifade edilmektedir. Ancak, mobil uygulamaların bu kapsamda olup/olmadığı konusu ayrı bir değerlendirmeyi gerektirir (Gönenç).

Bu kapsamda Özgenç ve arkadaşlarının ek değerlendirmesi şöyledir:

Avrupa Konseyi “**Kişisel Verilerin Otomatik İşleme Tabi Tutulması Karşısında Bireylerin Korunması Sözleşmesi**” 44 hükümleri de dikkate alınarak hazırlanan 24.03.2016 tarihli ve 6698 sayılı **Kişisel Verilerin Korunması Kanunu**’na göre; ki-

şinin sağlığı ile ilgili veri, hassas yani, “**özel nitelikli kişisel veri**”-dir (m. 6, f. 1). Kişinin sağlığına ilişkin kişisel veriler 45, “**ancak kamu sağlığının korunması, koruyucu hekimlik, tıbbi teşhis, tedavi ve bakım hizmetlerinin yürütülmesi, sağlık hizmetleri ile**

finansmanının planlanması ve yönetimi amacıyla, sır saklama yükümlülüğü altında bulunan kişiler veya yetkili kurum ve kuruluşlar tarafından ilgilinin açık rızası aranmaksızın işlenebilir.” (m. 6, f. 3) 46. Bu kişisel veriler, “**ancak kamu sağlığının korunması, koruyucu hekimlik, tıbbi teşhis, tedavi ve bakım hizmetlerinin yürütülmesi, sağlık hizmetleri ile finansmanının planlanması ve yönetimi amacıyla**” ve “**yeterli önlemler alınmak kaydıyla**”, “**ilgili kişinin açık rızası aranmaksızın**” bir üçüncü kişiye **aktarılabilir** (m. 8, f. 2, bent b).

Bu itibarla, kişiye COVID-19 virüsünün bulaştığı bilgisinin aynı fiziksel ortamı paylaşan, yakın temas halinde bulunduğu diğer kişilerle paylaşılmasında **kamu sağlığı** bakımından gereklilik bulunmaktadır. 6698 sayılı kanunun 6. maddesinin üçüncü fıkrasında sayılan amaçlardan birinin güdüldüğü hallerde kişisel verinin ilişkin olduğu kişinin rızasının alınmasına gerek yok ise de, bu kişisel veri aktarımından mümkün olduğunca haberdar edilmesi, bilgilendirilmesi, mevzuatımızda açık hüküm olmasına rağmen, kişilik hakkının bir gereğidir (Özgenç ve ark.).

Medyada salgınla mücadeleyi olumsuz etkileyen haber ve bilgi paylaşımı:

Basın kanunu vd. ilgili mevzuat hükümleri uyarınca konuya ilişkin haberler konusunda yaptırımların uygulanması mümkündür ve bu sağlanmalıdır. Ancak ilgili yaptırımlar uygulanırken kişilerin haber alma özgürlüğü ve ifade özgürlüğünün sınırları gözetilmelidir.

D. Aşı (zorunluluk, onam)

Aşı konusunda daha önce Anayasa Mahkemesi tarafından verilen kararlar tekrar değerlendirilmelidir. Aşı için vücut bütünlüğüne müdahaleyi haklı kılan bir yasal düzenlemenin olması gerektiği kabul edilmektedir (Gönenç).

Bu konuda yasal bir düzenleme olmadığı takdirde aşı zorunluluğu söz konusu olamayacaktır.

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu Madde 72) 57. maddede zikredilen hastalıklardan biri zuhur ettiği veya zuhurundan şüphelenildiği takdirde aşağıda gösterilen tedbirler tatbik olunur:

1. Hasta olanların veya hasta olduğundan şüphe edilenlerin ve hastalığı neşrü tamim eylediği tetkikatı fenniye ile tebeyyün edenlerin fennen icap eden müddet zarfında ve sıhat memurlarınca hanelerinde veya sıhhi ve fenni şartları haiz mahallerde tecrit ve müşahede altına vaz'ı.

2. Hastalara veya hastalığa maruz bulunanlara serum veya aşı tatbiki

Kanun'un m,72/2 fıkrası yeniden yorumlanabilir.

Uygun yasal zemin oluşturularak, aşı tedbirinin alınmasına imkan sağlanmasının mümkün olduğu hukukçular tarafından belirtilmektedir (Gönenç).

-Aşıya ilişkin aydınlatma

Ülkemizde uygulanmaya başlanan ve daha sonra uygulanacak SARS-CoV2 aşıları henüz ruhsat almamış, Acil Kullanım Onayı (AKO) kapsamında izin verilen aşılaradır.

Kişinin ve kamunun üstün nitelikteki yararı çerçevesinde aydınlatılmış onam kapsamının çerçevesi belirlenmeli, mutlaka bir bilgilendirme yapılmalı, daha ayrıntılı bilgi isteyen kişilere istediği kapsamda ek bilgilendirme yapılmalıdır.

Gülan'ın bu konudaki görüşü şöyledir: "Aydınlatılmış onam gerekliliği hiçbir durumda ortadan kalkmaz. Ama aydınlatılmış onam kapsamı yanlış algılanıyor olabilir. Pek muhtemel riskler ve gelişebilecek komplikasyonlar hususunda bilgilendirmek asıl aydınlatmadır. Ayrıca toplum sağlığı bakımından tedavinin gerekliliği karşısında mevcut imkanlar kapsamında elde bulunan tedavilerin ortak riskleri bir tercih meselesini içermediği için, sadece önerilen yola ilişkin ayrı ve her türlü değil, pek muhtemel hususların izahını gerektirir. Kişinin iradesinin oluşumu bakımından aydınlatılmış onam önemlidir. Ama aydınlatılmış onam mecburiyetiyle, kişinin yapmak zorunda olması farklı şeylerdir. Kişinin yapmak zorunda olduğu bir durumda dahi aydınlatılmış onamının alınmasından sarfı nazar etmek gerekir."

Bu kapsamda Özgenç'in görüşü: "Bütün tıbbi müdahaleler, hastanın/kişinin şuurunun açık olması durumunda, bilgilendirmeye ve rızaya dayalı olarak yapılmalıdır. Hastanın/kişinin rızasının hukuki geçerlilik taşıyabilmesi için, doğru ve yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanması gerekir. Bazı durumlarda, yapılması düşünülen tıbbi müdahalenin mahiyetiyle ve muhtemel sonuçlarıyla ilgili olarak hastanın/kişinin yeterli bilgisi bulunabilir. Bu durumlarda, tıbbi müdahalenin hukuka uygunluğunun kabulü için, rızanın varlığı yeterlidir."

Aşı için bilgilendirme web'den (sağlik.gov.tr) bir formla sorulup onay (kabul ediyorum) alınabilir mi?

Tıbbi müdahalenin hukuka uygunluğu için, bilgilendirmenin yapılma suretinin bir önemi bulunmamaktadır. Önemli olan bilgilendirmenin yapıldığı ve içeriği konusunda ispat sorunu yaşanmamasıdır (Özgenç).

Bu kapsamda Önenç'in görüşleri şöyledir:

"Web üzerinden yapılacak bilgilendirme ve onam alma, tıp hukukunda düzenlenen aydınlatılmış onamın yerini alamayacaktır.

Aydınlatmanın hasta ve hastalığa özgülenmesi önemlidir.

-Okuma yazma bilmeyen, Türkçe okur yazar olmayan, işitme veya görme engeli bulunan, ayırd etme gücüne sahip olmayan (akıl hastalığı/zayıflığı), teknik donanımı bulunmayanlar bakımından bu imkanın kullanılması ayrıca sorunlar yaratır. Anemnez alınmadan yapılan aydınlatma genel nitelikte bir bilgilendirmeden öteye geçmeyecektir.

-Aydınlatmanın ispatı aydınlatma yükümlüsüne aittir,

-Aydınlatmanın kapsamına, aşığı reddeden kişinin reddetmesinin sonuçları hakkında bilgilendirilmesi de girer. Web tabanlı bir aydınlatmada bu durum daha da güçleşecektir.

Kişisel kanaatim; aşılamaya ilişkin web tabanlı bilgilendirmelerin yapılmasının yerinde olduğu yönündedir. Ancak bu tür bir bilgilendirmenin tıp hukukundaki aydınlatılmış onamı karşılamadığı göz önüne alınmalıdır.

Gerekirse aşı uygulamalarında aydınlatma konusunda özel bir düzenleme yapılmalıdır. Bu mümkün olmadığı takdirde, web tabanlı bir aydınlatma planlanacak ise metin özenle hazırlanmalı, aşılanacak kişinin kendisine özgü durumlarda (alerji, önemli hastalık geçmişi vs.) ayrıca uygulamayı yapan kişi ve kuruma bu konuda bilgi vermesi gerektiği de mutlaka belirtilmelidir. Onamın web üzerinden alınması sistemi benimsecek ise, kimlik doğrulamanın uygun teknik yöntemlerle yapılması, kişisel verilerin korunması bakımından da konunun ayrıca değerlendirilmesi gerekir.

Temyiz kudretine (ayırtım gücüne) sahip olmayanların aşılanması ve aydınlatılması konusunda yaşanabilecek hukuki sorunlar da gözardı edilmemelidir."

E. Diğer sorunlar:

Kişi hak ve özgürlükleri (eğitim, ibadet özgürlüğü vs. Örneğin, Almanya'da camilerin ibadete kapatılması nedeniyle açılan davada din özgürlüğüne müdahalenin Anayasaya aykırı bulunması, Bosna-Hersek Anayasa mahkemesinin 65 yaş ve üzerinin sokağa çıkma yasağının Anayasa aykırı bulması) (Gönenç).

Bu nedenle kategorik yasakların istisnalarının belirlenmesi önemlidir.

Uğranılması muhtemel zarar ile alınan tedbirler arasındaki denge her zaman tartışmaya açıktır. (Gönenç). Bu kapsamda tedbirlerin ölçülü olması gerekir.

-Sağlık çalışanlarının hak ve yükümlülükleri, Sağlık Bakanlığı ve işverenlerin sorumlulukları kapsamında; uzun süreli görevlendirmeler, vefat ve maluliyet durumlarında meslek hastalığı ve yıpranma payları, uzmanlık alanı çerçevesi dışında görevlendirmeler, uzmanlık öğrencilerinin uzmanlık sürelerinin uzatılması, uzmanlık eğitiminde yeterliliklerin kazanımında aksamalar/gecikmeler, döner sermaye eşitsizlikleri ve/veya varsa adaletsizliğinin önüne geçme durumları kapsamında değişik şikayet konuları tespit edilmiştir.

Yukarıda örnekleri verilen sağlık çalışanları ile ilgili idari ve mesleki sorunları hususuna ilişkin genel nitelikte olmayan, mümkün olduğu kadar her bir sağlık çalışanı grubunun karşılaştığı hususların dökümünün yapılması ve buna göre hukuki düzenleme eksikliklerinin giderilmesi gerekli ve önemlidir. Bütüncül düzenlemeler, haklar, yetkiler, tedaviler sorunlar doğurmaktadır. Bütün sağlık çalışanlarına getirilen bir imkan, bizzat riskli alanda çalışanla, hastanenin salgına özgülenmesi sebebiyle evinde yedekte bekleyene aynı hakkı vermek suretiyle bir başka eşitsizliğe yol açmaktadır. Bu yüzden yaptıkları fiili hiz-

meti, riski, gerekleri dikkate alarak, mümkün olan en sınırları belirli alt gruplara yönelik sorunlar tespit edilmeli, düzenleme ihtiyaçları belirlenmeli, mali haklar, izin hakları, çalışma şartları kendi grupları kapsamında belirlenmelidir. Büyük bir camianın hepsi aynı durumda, aynı riskte, aynı çalışma temposunda, aynı sorunlarla karşı karşıya değildir (Gülen).

Konsültasyonların büyük bir kısmının dosya bazında değerlendirilip kapanması sorunu

“Yeteri kadar uzman görevlendirilmemesi idarenin sorumluluğunu gerektirir. Bu durumun dosyalara da yansması, sadece bir mecburiyet değil, meşru bir imkana dayalı olduğunun, hasta ayrı bir özellik göstermediği durumlara yönelik olduğu ve bütün dosyaların bu şekilde değil, özellik gösterenler bakımından hastaya bakılarak yapılıyor olması gerekir. Çokluk ve aşırı yük yapamamayı haklı kılar, bütünü savsaklama ithamını gidermez. Savsaklayan, haklı gerekçeleri olsa da sorumludur. Hastanın gösterdiği tipik hastalık gelişimi önce bu hususu tespit etmek şartıyla, bunun üzerine dosya üzerinden değerlendirilip kapatmayı mümkün ve meşru kılar. Ancak bütün hastaların topluca böyle yapılması, hasta bazında öncelikle dosya üzerinden değerlendirmeye müsait olup olmadığı değerlendirilmesi yapılmadığı anlamına gelebilir. Bu yüzden çokluğun gerektirdiği pratiklik mümkündür ancak bunun bir ihmal sayılmaması için, bu pratikliğe müsait bir vak’a olup olmadığının da değerlendirilmiş olmasının dosyada gösterilmesini gerektirir (Gülen).

Ticaret hukuku, borçlar hukuku, iş hukuku gibi özel hukuk alanları kapsamında sorunlar gündeme gelmiştir ve gelmeye devam edecektir (borçların ödenmemesi, Temerrüd, Mücbir sebep-COVID-19)

Özellikle işyeri kira sözleşmeleri; iş sözleşmelerine ilişkin birçok tedbir alınmıştır. Yine salgın dönemine ilişkin olarak ticaret şirketlerinin ve derneklerin toplantı yapmaları belirli bir dönem boyunca kısıtlanmıştır. Bu kapsamda süreç boyunca COVID-19’un sözleşmelere birçok etkisi olmuş, sözleşmesel yükümlülük altında olan kişiler tarafından mücbir sebep kaynaklı olarak imkansızlık, geçici imkansızlık, uyarılma gibi iddialar ileri sürülmüştür. Özellikle mevzuatta geçici imkansızlığa ilişkin olarak bir düzenlemenin bulunmaması; sorunları daha girift bir hale getirmiştir.

Sağlık uygulamalarına ilişkin hukuki düzenlemelerin sadece COVID-19 ekseninde değil, genel olarak pandemi süreçleri dikkate alınarak, tıp hukuku ve etiğinin temel ilkeleri ve hasta hakları gözetilmek kaydıyla yeniden ele alınması, pandemi döneminde hasta ve sağlık çalışanlarının hak ve sorumluluklarının yeni bir bakış açısıyla değerlendirilmesi muhtemel hukuki ihtilafların önlenmesi ve sağlık çalışanlarının karşılaştığı ikilemlerin azaltılması bakımından kamunun aydınlatılması önem taşımaktadır (Gönenç).

Sağlık kurumlarında teknik sorunlar:

Havalandırma, oksijen ve diğer sistemlerin, hasta tanı ve tedavisinde kullanılan cihazların düzenli takibi ve uygun şekilde bakım ve validasyonu yapılması gereklidir. Sistemlerde kuru-

lum, yapılanma ve takip standartları işin olmazsa olmazıdır. Personelin düzenli eğitimi ve geri bildirim alınması da olmazsa olmazlar arasındadır.

Bütün bu süreçlerin gerektirdiği kayıtlarda belgelenmelidir. Bu süreçlerin herhangi bir aşamasında eksiklik hukuki açıdan sorun oluşturabilecektir.

COVID-19 pandemisinde olağanüstü hal ilan edilmeksizin alınan bazı tedbirlerin hukukiliği tartışmaları:

Temel hak ve hürriyetlerin kullanılmasının durdurulması

MADDE 15.- Savaş, seferberlik, sıkıyönetim veya **olağanüstü hallerde, milletlerarası hukuktan doğan yükümlülükler ihlâl edilmemek kaydıyla**, durumun gerektirdiği ölçüde temel hak ve hürriyetlerin kullanılması kısmen veya tamamen durdurulabilir veya bunlar için Anayasada öngörülen güvencelere aykırı tedbirler alınabilir.

Olağanüstü hallerde dahi “milletlerarası hukuktan doğan yükümlülükler ihlâl edilmemek kaydıyla” ifadesi yer almaktadır.

COVID-19 süreci olağanüstü hal olarak kabul edilmemiştir, bu nedenle olağanüstü hal durumunda dahi temel hak ve özgürlükler bakımından getirilen kısıtlamalara ilişkin kayıtlara dikkat edilmesi burada daha da önemli hale gelmiştir.

Bu noktada yapılan/yapılacak tüm düzenlemelerin sadece iç hukuk mevzuatı değil, milletlerarası hukuktan doğan yükümlülükler (Türkiye’nin imzaladığı uluslararası sözleşmeler vb. Örneğin; Ekonomik, Sosyal ve Kültürel Haklar Uluslararası Sözleşmesi, “Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi) açısından da değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu durum halihazırda gündeme getirilmeyen/farkedilmeyen bir konu olmakla birlikte, uzun vadede ortaya çıkabilecek sorunlar/taahhütler bakımından (örneğin; Avrupa İnsan Hakları Mahkemesi’ne taşınabilecek davalar) göz önüne alınmalıdır (Gönenç).

“Hukuki düzenleme eksikliklerinin tespiti ve hızlıca giderilmesi hususunda durum tespiti yapılmalıdır. Başta anayasa maddeleri olmak üzere mevzuatın çelişkiye düştüğü hallerin tespiti önemlidir. Olağanüstü hal ilanı imkanı varken bunun ilan edilmemesine rağmen, olağanüstü hal ilanı halinde kullanılacak yetkilerin kullanılmış olmasının sebebi ve doğuracağı problemler irdelenmelidir. Hukuki problemlerin sağlık uygulamalarına olumlu veya olumsuz etkilerinin görüşülmesi, tespiti ve yetkili mercilerin dikkatine sunulacak raporlar hazırlanması gerekir” (Gülen).

“Anayasada, Cumhurbaşkanına, çeşitli sebeplerin yanı sıra, **“tehlikeli salgın hastalık”** halinde “yurdun tamamında veya bir bölgesinde, süresi altı ayı geçmemek üzere **olağanüstü hal ilan**” etme yetkisi tanınmıştır (m. 119, f. 1).” Bununla birlikte “Tehlikeli salgın hastalıklarla mücadele için, mutlaka olağanüstü hâl ilanına gerek bulunmamaktadır. Olağanüstü hal ilan edilmese dahi, olağan dönemde, olağanüstü koşullar ortaya çıkmış sayılarak yetkiler esner, genişler. Bulaşıcı hastalığın tehlikelilik durumu dikkate alınarak, olağan hukuk rejiminde de gerekli tedbirlerin alınması yoluna gidilebilir (Özgenç ve ark).

"Anayasamızın 13'üncü maddesine göre olağan dönemlerde temel hak ve hürriyetler, genelgeyle değil, ancak *kanunla* sınırlandırılabilir. Dolayısıyla sınırlama ya doğrudan doğruya kanunla yapılmalı ya da sınırlama işleminin doğrudan doğruya açık bir kanunî dayanağı olmalıdır" (Gözler K).

"Anayasamızın 119. maddesindeki usûle uyularak ülkede salgın hastalık sebebiyle olağanüstü hâl ilân edilmesi gerekirdi. Olağanüstü hâl ilân edilmiş olsaydı, sağlık personeline getirilen istifa yasağı, 657 sayılı Devlet Memurları Kanununun 96. maddesinde dayanır hale gelecekti ve hukuka uygun olacaktı" (Gözler K).

"Olağanüstü hâl ilân edildikten sonra bu konuda ayrıca olağanüstü hâl Cumhurbaşkanlığı kararnamesi çıkarılarak bu yasağın müeyyidesine ilişkin diğer düzenlemeler de yapılabilir. Bu yasak ve müeyyideler de Anayasamızın 15. maddesinde öngörülmüş olan kriterlere aykırı olmamak şartıyla Anayasamıza uygun olur" (Gözler K).

Görüldüğü gibi bu çerçevede hukukçular arasında bazı görüş farkları vardır.

Sonuçlar

Salgınla toplumsal mücadele, tanı, tedavi, korunma, sağlık çalışanları, kurumlar ve diğer çeşitli konularda yeni hukuki düzenlemelere ihtiyaç olduğu hukukçuların ortak kanaatidir.

Mevcut uygulama ve tecrübeleri dikkate alınarak tek tek bunları karşılayacak düzenlemeler, inisiyatif engelleyici gereksiz bir düzenleme yaklaşımı olur. Bunların ortak noktaları ele alınarak ileride ortaya çıkabilecek ihtimaller de dikkate alınarak ilkesel nitelikte düzenlemelere gidilmelidir (Gülen).

Dünya bundan sonra da çeşitli salgınlarla uğraşabileceğine göre ileriye yönelik tıbbi ve hukuki değerlendirmelerin yapılması gereklidir (Gülen).

Toplum sağlığına ilişkin müdahalelerin yasal temelleri oluşturulmalıdır. Bireysel haklara yönelik kısıtlamaların ve muhtemel bireysel zararların en aza indirilmesi yönünde tedbirler alınmalıdır (Gönenç).

Klinik kılavuzlar (rehberler) (Sağlık bakanlığı, uzmanlık kuruluşları: ulusal, uluslararası), protokoller (kanıta dayalı/güncel), personel eğitimi, teknik donanım (yeterlilik, uygun bakım), tıbbi kayıtlar, hasta bilgilendirmeleri uygun şekilde yapılmalı ve tüm bu süreçlerin tam olarak belgelenmesi gerekmektedir.

Merkeziyeleşmiş, istisnalarla imkan vermeyen tedavi protokolleri sağlık uygulamaları hekimlere sanıldığı kadar aksine hukuki zorluk çıkarır. Mümkün olduğu kadar ayrıntıya girmeyen, istisnalarla imkan tanıyan, takip edilmesi gereken temel ilkelerin belirlenmesi ile yetinilmelidir (Gülen).

Son pandemiden edinilen tecrübeler çerçevesinde salgın yönetim süreçleri dikkate alınarak, tanı, tedavi, korunma, kişi ve toplum özgürlüğünü ilgilendiren kısıtlamalar ve yasaklar konusunda mevzuatta ilgili düzenlemeler ve güncellemeler yapılmalıdır.

Bu durumun ortaya çıkardığı önemli bir hususa işaret etmek gerekir: Uzun vadede öngörme ve alternatif belirleme faaliyeti çok önemlidir. Güncel sorunları çözmekle uğraşan bir idare sistemi, bugünün sorunlarıyla baş etmeye çalışırken, ileriye yönelik tedbirler, çalışmalar yapamamaktadır. Bu yüzden multidisipliner bir yaklaşımla ileriye yönelik öngörüler de bulunmayacağı sağlayacak kamu/özel sektör katılımlı mekanizmalar oluşturmak, geliştirilecek önerileri yetkili mercilere sunacak yöntemler geliştirmek gerekir (Gülen).

Kısa vadede, gereksiz hukuki ihtilaf ve sorun dedikodularının kişilerin çalışma azmini kırmayacak hızlı müdahale mekanizmaları elzemdir. Hasta olan hemşirelere gerekli mesafe ve tedbir kuralına uymadınız diye ihtar göndermiş olmanın duyulması, fedakârca çalışan kişileri çok olumsuz etkilemiştir. Derhal bu uygulama yanlışları düzeltilmesi, bu tür "hukuki sorun" alanlarına gecikmeksizin adil müdahaleler yapılmalıdır (Gülen).

Orta vadede, dünyada gelişen vaka incelemeleri, tıbbi makaleler özetlerinin notlu ve özet biçimde, Türkçe bir internet sitesinde her gün değişen ve gelişen içerikle ulaşılabilir olmasının sağlanması gerekir. Bu sayede uygulama tecrübesinin bilgiyle buluşması ve uygulamacıların da gelişen bilgi yığını içinde ezilmeden gelişmelerin özünü kısaca, uzmanlarının özeti ve notlamasıyla göz atabilmesinin sağlanması ve yaptığı işe ilişkin ufkunun genişlemesinin sağlanması faydalı olacaktır (Gülen).

Kişisel Görüş Bildirimleri*:

Prof. Dr. Fülya İlçin Gönenç. Ankara Medipol Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Aydın Gülen. İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi İdari Hukuk Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Prof. İzzet Özgenç. Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Hukuk Fakültesi Ceza ve Ceza Muhakemesi Hukuku Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*Sorularımıza ayrıntılı açıklamalarla cevap veren sayın hocalarımıza teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Gönenç Fİ. Sağlık hukuku ve etiği açısından COVID-19 süreci, SD (Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü) Dergisi 2020;56:116-9.
2. Gözler K. "Korona Virüs Salgınıyla Mücadele İçin Alınan Tedbirler Hukuka Uygun mu? (2)", Erişim adresi: www.anayasa.gen.tr/korona-2.htm (Yayın tarihi: 6 Temmuz 2020). (Erişim tarihi: 28 Ocak 2021)
3. Gözler K. Sağlık Personeline Getirilen İstifa Yasağı Hukuka Uygun mu? (Erişim adresi: www.anayasa.gen.tr/istifa-yasagi.htm) (Erişim tarihi: 28 Ocak 2021)
4. İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı COVID-19 HUKUK KRONİĞİ : <https://idarehukuku-hukuk.istanbul.edu.tr/tr/duyuru/COVID-19-hukuk-kronigi-660062006D003000540030006E-004E0067006300760039007900700046006200610041004F003200370077003200> (Erişim tarihi: 28 Ocak 2021)
5. Özgenç İ, Akkanat H, Çağlar H, Sümer HH, Özkes M (eds). TÜBA COVID-19 KÜRESEL SALGINI: Hukuki Değişim ve Etkileşimler Raporu, Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 36 (değişik bölümlerinden yararlanılmıştır)

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ COVID-19 PANDEMİSİNDE YAŞADIĞI SORUNLAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Sağlık Çalışanlarının Yönetimle İlgili Yaşadığı Sorunlar

İlyas Dökmetaş

SBÜ Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Sağlık çalışanlarının pandemi sürecinde yönetimle ilgili yaşadığı sorunları belirlemek üzere uyguladığımız anketimizde “Pandemi döneminden önce hastane yönetimi sağlık çalışanlarına hastalıkla ilgili gerekli bilgilendirme yaptı mı?” sorusuna yanıt veren 167 katılımcının 129 (%77)’u “Evet”, 38’i ise (%23) “Hayır” şeklinde yanıt vermiştir.

Bu sorunun katılımcılar tarafından yeterince anlaşılıp anlaşılmadığı belirlenememekle birlikte bu konudaki bilgilendirmeler yapılmış olsa bile sağlık çalışanlarının algısının yeterince bilgilendirme yapılmadığı yönünde olduğu anlaşılmaktadır. Muhtemelen bazı bilgilendirmelerin sınırlı gruplara yapıldığı (pandemi ekibinde yer alan birim çalışanları gibi), diğer sağlık çalışanlarının bilgilendirmelerinin yeterince yapılamamış olabileceği de düşünülmüştür. Bu nedenle bundan sonra benzer süreçler yaşandığında, tüm sağlık çalışanlarının bilgilendirmesi konusunun daha titizlikle ele alınmasının ve her meslek grubundaki sağlık çalışanını kapsayacak nitelikte bilgilendirme toplantıları yapılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

“Bulunduğunuz merkezde iş yükünüz şehrinizdeki diğer hastanelerle benzer mi?” şeklindeki soruya yanıt veren 167 katılımcının 100 (%60)’ü benzer olmadığı şeklinde yanıt vermiş ve kendi iş yüklerinin daha fazla olduğunu vurgulamışlardır. Katılımcıların bulundukları şehirdeki pandemi olgularıyla ilişkili iş yükü dağılımının diğer şehirlerle benzer olup olmadığı sorulduğunda da, yine 97 kişi (%58) benzer olmadığını, kendi illerindeki pandemi olgularıyla ilişkili iş yükünün daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Katılımcıların yaklaşık 1/3’ünün gerek kendi illerindeki diğer hastanelere göre kendi hastanelerinde; gerekse başka illere göre kendi illerinde iş yükünün daha fazla olduğu yönünde bir algılarının olduğu anlaşılmıştır. Bu sonucun muhtemelen sağlık çalışanlarının pandemi sürecinde çok yorulmuş olmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmekle birlikte, uygulamada da aynı il içindeki farklı hastanelerde ya da iller arasında pandemi sü-

recinin farklı yönetilebildiği ve İl Sağlık Müdürlüklerinin ya da başhekimlerin tutumlarına göre değişik uygulamalar olabildiği ve bir standardizasyon olmadığı gözlenmektedir. Önümüzdeki süreçte bu farklılığın minimuma indirilmesinin ve merkezi otoritenin ortak planlamalarının uygulayıcılar tarafından (İl Sağlık Müdürlükleri ve başhekimler tarafından) standarda yakın uygulanmasının yararlı olacağı ve iş barışını sağlamaya katkıda bulunacağı kanaatindeyiz.

“Pandemi döneminde kişisel koruyucu ekipmanlara rahatlıkla erişebildiniz mi?” sorusuna 120 katılımcı (%72) “Evet” yanıtı verirken, 44 katılımcı (%26,2) “Kısmen”, üç katılımcı (%1,8) ise “Hayır” yanıtı vermiştir. Yine “Kullandığınız kişisel koruyucu ekipmanların standartlara uygun olduğunu düşünüyor musunuz?” sorusuna yanıt veren 167 sağlık çalışanından 62 (%37)’si “Evet”, 74 (%44,4)’ü “Kısmen”, 31 (%18,6)’i ise “Hayır” şeklinde yanıt vermiştir.

Kişisel koruyucu ekipman konusunda sağlık çalışanlarının üçte ikisi ekipman temininde, yarıdan fazlası da kalite konusunda sorun yaşamadığını belirtmekle birlikte yine de katılımcıların bir kısmının hem teminde hem de kalite konusunda sorun yaşadıkları anlaşılmaktadır.

Bu sorunun çözümüyle ilgili olarak da kaliteli ve yeterli sayıda kişisel koruyucu ekipmanın önceden sağlanması ve ülkemizde kaliteli üretim birimleri kurulmasının/oluşturulmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; birçok konuda olduğu gibi pandemi süreci yönetilirken de sağlık çalışanlarının öncelikli beklentilerinin süreç hakkında zamanında, doğru ve yeterli bilgilendirme almak; koruyucu ekipmanların kaliteli ve sürekli olacağını bilmek ve diğer hastaneler ve başka illerle benzer görevleri yürütmek yani eşit davranılmak olduğu anlaşılmaktadır. Önümüzdeki süreçte bu beklentilerin göz önüne alınması yararlı olacaktır kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. WHO. Prevention, identification and management of health worker infection in the context of COVID-19. Interim guidance 30 October 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/item/10665-336265>
2. ECDC Report. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings. Fifth update. 06 October 2020. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Infection-prevention-and-control-in-healthcare-settings-COVID-19_5th_update.pdf
3. World Health Organization. Natural Ventilation for Infection Control in Health-Care Settings Geneva: WHO; 2009. Available from: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/natural_ventilation.pdf
4. Qian H, Li Y, Seto WH, et al. Natural ventilation for reducing airborne infection in hospitals. *Build Environ* 2010;45(3):559-65. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2009.07.011>
5. Jérôme Bataille, Philippe Brouqui. Building an intelligent hospital to fight contagion. *Clin Infect Dis* 2017;65(suppl_1):S4-S11. <https://doi.org/10.1093/cid/cix402>
6. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020;582(7813):557-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
7. Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, et al. Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission. *Med Hypotheses* 2020;141:109781. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109781>
8. Emmanuel U, Osondu ED, Kalu KC. Architectural design strategies for infection prevention and control (IPC) in health-care facilities: Towards curbing the spread of COVID-19. *J Environ Health Sci Eng* 2020;18:1699-707. <https://doi.org/10.1007/s40201-020-00580-y>
9. Azuma K, Yanagi U, Kagi N, et al. Environmental factors involved in SARS-CoV-2 transmission: Effect and role of indoor environmental quality in the strategy for COVID-19 infection control. *Environ Health Prev Med* 2020;25(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00904-2>
10. Çelebi G, Pişkin N, Çelik Bekleviç A, et al. Specific risk factors for SARS-CoV-2 transmission among health care workers in a university hospital. *Am J Infect Control* 2020;48(10):1225-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.039>

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ COVID-19 PANDEMİSİNDE YAŞADIĞI SORUNLAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Hastanelerin Pandemi Organizasyonu ile Yaşanan Sorunlar ve Çözüm Önerileri

Selma Tosun

SBÜ, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Hastaların ilk olarak değerlendirildiği triaj polikliniği/ COVID poliklinikleri

Pandemi sürecinde hastanelerde triaj birimi kurulduğunda başlangıçta bu görev aktif olarak acil servis hekimleri tarafından yürütülmekteyken vakaların artışı üzerine başka birimlerin de dahil olması gereği ortaya çıkmıştır.

Yaptığımız 200 merkezin katıldığı anket çalışmasında, triajda acil servis çalışanlarının %85,6 oranında görev yaptığı, bunu %44 ile enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekimlerinin, %43 ile aile hekimlerinin, %42,5 ile dahiliye hekimlerinin ve bunları takiben sıklık sırasıyla KBB, göğüs ve hastanenin değişik kliniklerindeki hekimlerin izlediği belirlenmiştir.

Pratikteki uygulamalarımızda da triajda kimlerin görev yapacağı konusu özellikle başlangıçta önemli sorun oluşturmuştur. Sorunun en önemli nedenleri arasında, her ne kadar Sağlık Bakanlığımızın algoritmaları ve güncel rehberleri hazırlanıp sık sık güncellenmiş olsa da diğer branş hekimlerinin vaka yönetimine hakim ol(a)madıklarını belirtmesi, kısmen de olsa enfekte olma korkusu olduğu gözlenmiştir. Ancak zaman içinde bu korku ve kaygının azaldığı ve algoritmaların uygulanmasına alışıldığı gözlenmiştir.

Ancak yine de aylar süren ve henüz ne zaman sonlanacağı bilinmeyen yorucu bir süreç olduğundan bir veya iki branş üzerinden triaj hizmetinin yürütülmesinin çok zor olacağı aşikardır. Bu nedenle özellikle salgının hafifleme eğiliminde olduğu günlerde tüm hastane çalışanı hekimlerin yer alacağı hastane havuzlarının oluşturulup, kişilere konunun uzmanı hekimler tarafından eğitim verilerek olası bir artışta hemen tüm hekimlerin bir program dahilinde rutine girmesi uygun olacaktır.

COVID-19 hastalarının yatırılarak tedavi edildiği servislerde tutulan nöbetler

Benzer sorunlar pandemi servislerinde hangi branşlardaki hekimlerin nöbet tutacağı konusunda da yaşanmıştır. Yaptığımız

anket çalışmasında beklenene uygun olarak enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekimleri en yüksek oranda nöbet tutan branş iken (%22) bunu dahiliye hekimleri (%19,9), farklı klinik ve preklinik birimlerden hekimler (%17,7), göğüs hekimleri (%15,2) ve daha düşük oranda da KBB (%13,3) ve aile hekimleri (%11,8) izlemiştir. Kurum tiplerine göre dağılımlar incelendiğinde tüm hastane gruplarında en yüksek oranda nöbet tutan hekimler enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekimleriyken eğitim ve araştırma hastaneleri ile devlet hastanelerinde dahiliye ve diğer branş hekimlerinin, üniversite hastanelerinde ek olarak göğüs hekimlerinin de nöbete katkılarının daha fazla olduğu belirlenmiştir.

COVID-19 hastalarından alınacak PCR örneğini kim almalıdır?

PCR örneğini kimin alacağı konusu özellikle pandeminin başlangıcında sorun olmuş ve sıklıkla enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniği klinik çalışanlarının alması yönünde ısrarlar olmuşsa da zaman içinde birçok hastanede görev tanımının biraz daha netleştiği anlaşılmaktadır.

Güncel durumda bu sorun büyük oranda çözümlenmiş görünmekte olup anket verilerimize göre vakaların %25'inde muayene eden hekimlerin, %23'ünde laborant ya da sağlık teknisyenlerinin, yaklaşık %15 civarı oranlarda enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniği, acil servis ve diğer servislerin hekimlerinin, %9 oranında da hemşirelerin aldığı belirlenmiştir. Hemşirelerin muhtemelen operasyon öncesi test alma aşamasında örnek aldıkları düşünülmüştür.

COVID-19 ön tanısı düşünülp yatırılması planlanan her hastalardan enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji bölümünden yatış açısından konsültasyon istenmeli midir?

Hastalardan yatış öncesi enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekimi konsültasyonu istenmesi de oldukça önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışma verilerimizde

eğitim ve araştırma hastanelerinde %58,8, üniversitelerde ise %25,6 oranında her yatan hasta için konsültasyon istendiği belirlenmiştir. Devlet hastanelerinde bu oran %14, özel hastanelerde sadece %1'dir. Bu da önemli bir sorundur. Bakanlığımızın rehberlerinde yatış kriterleri ve algoritmalar açıkça belirtilmiştir. Üstelik bu sorunun en çok eğitim ve araştırma hastanelerinde yaşandığı gözlenmiştir. Devlet hastaneleri ya da özel hastanelerde böyle bir durum olmayıp üniversite hastanelerinde de ancak hastaların %25'inde yatışta konsültasyon istenmektedir. Bu durum üniversitelerde konsültasyon isteminin akılcı yapıldığını, eğitim ve araştırma hastanelerinde konunun abartıldığını, diğer hastanelerde ise konsültasyonla ilgili bir sorun olmadığını göstermiştir.

İyileşen hastaların takip edildiği COVID kontrol polikliniklerinde hangi hekimler çalışmaktadır?

COVID kontrol poliklinikleri eğitim ve araştırma hastanelerinde %52,6, üniversite hastanelerinde %55,3, devlet hastanelerinde %43,7, özel hastanelerde ise %22 oranında oluşturulmuştur. Bu konuda da bir hastane havuzu oluşturulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Eğer COVID kontrol polikliniği varsa burada hangi branşlar görev yapıyor sorusunun yanıtında eğitim ve araştırma hastanelerinde enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniği hekimleri %53,6, göğüs hekimleri %18,2; devlet hastanelerinde aile hekimliği %35, diğer hekimler %23,5 oranında bulunmaktadır ve bunları diğer kliniklerin hekimleri takip etmektedir. Üniversitelerde bu görevi enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniği ve göğüs hastalıkları kliniklerinin %34 gibi benzer oranlarla ortaklaşa üstlendiği gözlenmiş olup özel hastanelerde böyle bir yapılanma yok denecek kadar düşük sayıdadır.

Sağlık personelinin durumunun değerlendirildiği sağlık çalışanları polikliniği yapılandırması

Sağlık çalışanları için ayrı bir personel COVID polikliniği ile ilgili olarak 200 merkezden yedisi yanıt vermemiş (iki üniversite, dört eğitim ve araştırma hastanesi, şehir hastanesi) olup yanıt verenlerden 103 merkez (%53,4) böyle bir polikliniklerin olmadığını belirtmiştir.

Eğitim ve araştırma hastanelerinde %58,4, üniversite hastanelerinde %45,5, şehir hastanelerinde %75 oranında oluşturulmuş olup, ilçe devlet hastanelerinde hiç yoktur, ikinci basamak devlet hastanelerinde %11 oranında bulunmaktadır, özel hastanelerde de çok düşük orandadır ve genelde ayrı bir poliklinik şeklinde değil de değişik branşlardaki hekimlerin hastaları rutin kapsamında değerlendirildiği anlaşılmaktadır. İlginç olarak iş yeri hekimliğinin konuya çok düşük oranda dahil olduğu anlaşılmıştır.

Eğer böyle bir poliklinik varsa hangi branşlardaki hekimlerin görev yaptığı sorulduğunda; enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekimlerinin %47,8, iş yeri hekimlerinin %27,1, diğer branşlardaki hekimlerin %14,1 ve aile hekimlerinin ise %10,8 oranında bu görevi üstlendikleri anlaşılmıştır.

İkinci basamak devlet hastaneleri, ilçe devlet hastaneleri ve şehir hastanelerinde ve özel hastanelerde bu konunun ayrı olarak ele alınmadığı anlaşılmıştır.

Sonuç olarak; hemen her yatış yapılan vakayı konsülte edip değerlendirmek, servislerde yatan diğer hastaları konsülte etmek, pandemi ile ilgili EKK çalışmalarını yürütmek (el hijyeni, koruyucu ekipman, DAS gibi), rutin diğer poliklinik ve servis hizmetlerini yürütmek, COVID kontrol ve sağlık çalışanı COVID izlem polikliniği gibi çok sayıda görevleri ve sorumlulukları olan enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekimlerinin bu yükünün hafifletilmesi ve hastane havuzlarının oluşturulması önemli ve yararlı olacaktır kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. WHO. Prevention, identification and management of health worker infection in the context of COVID-19. Interim guidance 30 October 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-336265>
2. ECDC Report. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings. Fifth update. 06 October 2020. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Infection-prevention-and-control-in-healthcare-settings-COVID-19_5th_update.pdf
3. World Health Organization. Natural Ventilation for Infection Control in Health-Care Settings Geneva: WHO; 2009. Available from: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/natural_ventilation.pdf
4. Qian H, Li Y, Seto WH, et al. Natural ventilation for reducing airborne infection in hospitals. Build Environ 2010;45(3):559-65. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2009.07.011>
5. Jérôme Bataille, Philippe Brouqui. Building an intelligent hospital to fight contagion. Clin Infect Dis 2017;65(suppl_1):S4-S11. <https://doi.org/10.1093/cid/cix402>
6. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature 2020;582(7813):557-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
7. Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, et al. Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission. Med Hypotheses 2020;141:109781. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109781>
8. Emmanuel U, Osondu ED, Kalu KC. Architectural design strategies for infection prevention and control (IPC) in health-care facilities: Towards curbing the spread of COVID-19. J Environ Health Sci Eng 2020;18:1699-707. <https://doi.org/10.1007/s40201-020-00580-y>
9. Azuma K, Yanagi U, Kagi N, et al. Environmental factors involved in SARS-CoV-2 transmission: Effect and role of indoor environmental quality in the strategy for COVID-19 infection control. Environ Health Prev Med 2020;25(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00904-2>
10. Çelebi G, Pişkin N, Çelik Bekleviç A, et al. Specific risk factors for SARS-CoV-2 transmission among health care workers in a university hospital. Am J Infect Control 2020;48(10):1225-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.039>

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ COVID-19 PANDEMİSİNDE YAŞADIĞI SORUNLAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Hastanelerin Yapısal Özellikleri Nedeniyle Yaşanan Sorunlar

Güven Çelebi

Bülent Ecevit Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Zonguldak

SARS-CoV-2 son derece bulaşıcıdır ve hastanelerde sağlık personeli, hasta ve ziyaretçilerin sağlığının korunması ve bireyler arası çapraz bulaşın engellenmesi için izolasyon önlemlerinin uygulanması gereklidir. SARS-CoV-2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşmakla birlikte aerolizasyon oluşturan işlemlere bağlı olarak hava yoluyla da bulaşabilmektedir. Bu bağlamda hastanenin mimari yapısı, COVID-19 kliniklerinin hastane içinde konumlandırılması, üniteler arası hasta transfer planı, iklimlendirme sistemi, hasta ve personel odalarının boyutu vb. yapısal özellikler planlanan enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanabilirliği, sürdürülebilirliği ve etkinliği ile doğrudan ilişkili faktörlerdir.

Pandemi döneminde ülkemizdeki hastanelerin mimari özellikleri ile ilişkili olarak yaşanan bazı sorunlara ışık tutabilmek amacıyla bir anket çalışması düzenlenmiş ve anket sonuçları aşağıda irdelenmiştir.

Anketin hastane yapısal özellikleri ile ilgili bölümünde; iklimlendirme sistemi (üç soru), klinikteki doktor odası (beş soru), hasta odası (sekiz soru), poliklinik odası (bir soru) ve yemekhane (dört soru) olmak üzere toplam 21 soru mevcuttur.

Bu bölümde enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji branşında görev yapan 188 hekimin (uzmanı ve asistan) yanıtları değerlendirilmiştir.

Toplam 36 ilimizden ankete katılım olmuştur. Ankete katılan hekimlerin illere göre dağılımı Şekil 1’de sunulmuştur.

Ankete katılan hekimlerin %55’i Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastanesinde, %25’i üniversite hastanesinde, %11’i ikinci basamak devlet hastanesinde, %5’i özel hastanede ve %4’ü ilçe devlet hastanesinde çalışmaktadır (Şekil 2). Bu hekimlerin %37’si öğretim üyesi ve/veya eğitim sorumlusu, %36’sı uzman doktor ve %27’si asistan olarak görev yapmaktadır (Şekil 3).

Ankete katılan hekimlerin çalıştıkları hastanenin yatak kapasitesi sorusuna verdikleri yanıtı göre (n= 176); ortalanca yatak sayısının 600 olduğu (en düşük 25 ve en yüksek 4000 yatak) görülmüştür (Şekil 4,5).

İklimlendirme Sistemi

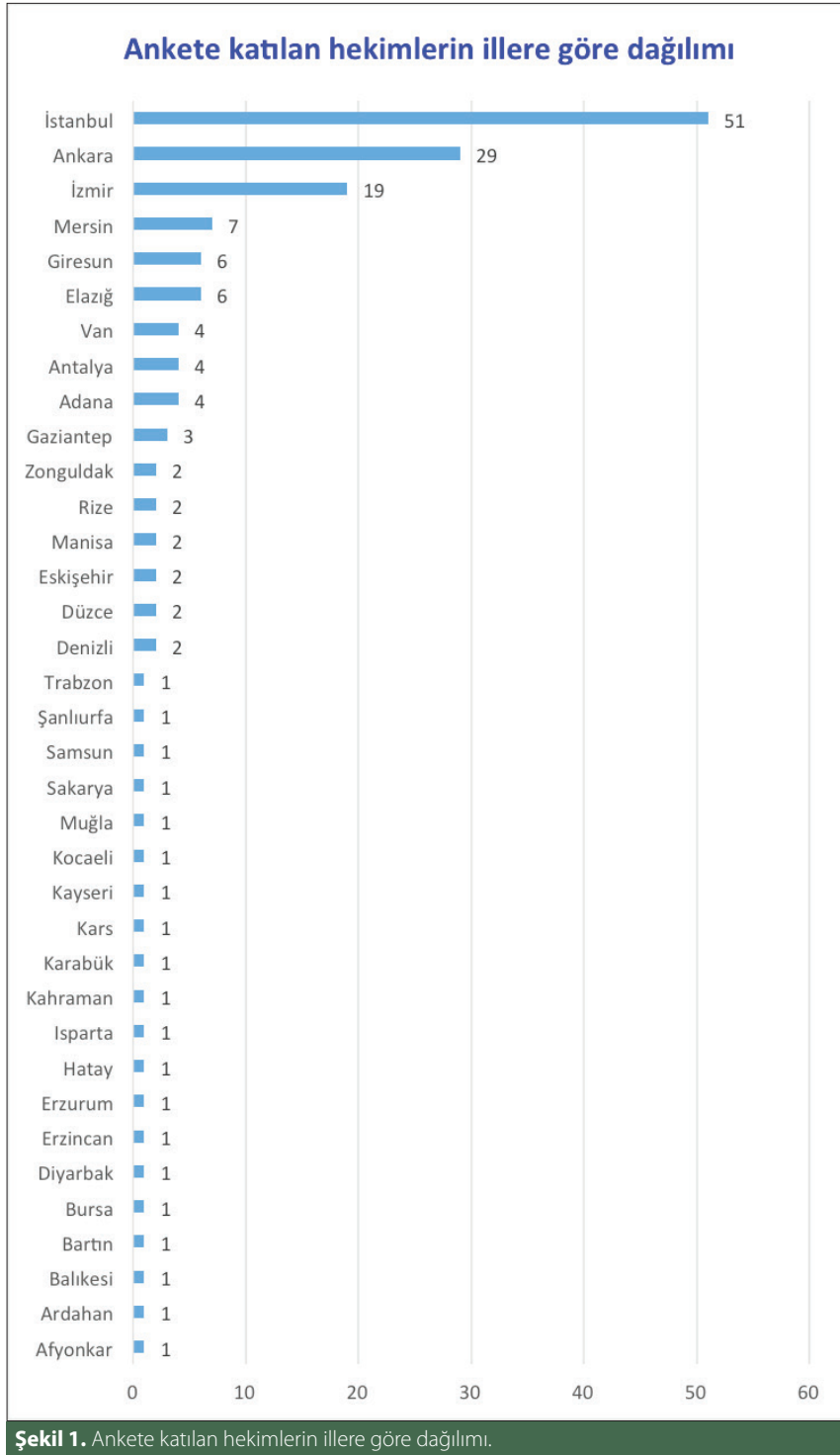
SARS-CoV-2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşmakla birlikte aerolizasyon oluşturan işlemlere bağlı olarak hava yoluyla da bulaşabilmektedir. Ortam havasında bulunan virüs yükü ve bu virüs yüküne maruz kalma süresi enfeksiyon gelişimi ile doğrudan ilişkili faktörlerdir. Bu nedenle kapalı mekanların pencere ve/veya iklimlendirme sistemi ile düzenli olarak havalandırılması ve oda havasında bulunan virüs yükünün azaltılması önerilmektedir. Hastanelerde iklimlendirme sistemleri genellikle oda havasını saatte 6-15 kez değiştirecek şekilde tasarlanmıştır. Pencere ile doğal havalandırma yöntemi; pencere boyutu, ortam sıcaklığı, rüzgar yönü-şiddeti vb. faktörlere bağlı olarak değişmekle birlikte iklimlendirme sistemine göre genellikle daha yüksek oranda hava değişimi sağlayabilmektedir. Bu nedenle birçok rehberde kapalı mekanların pencereler yoluyla sık sık havalandırılması önerilmektedir.

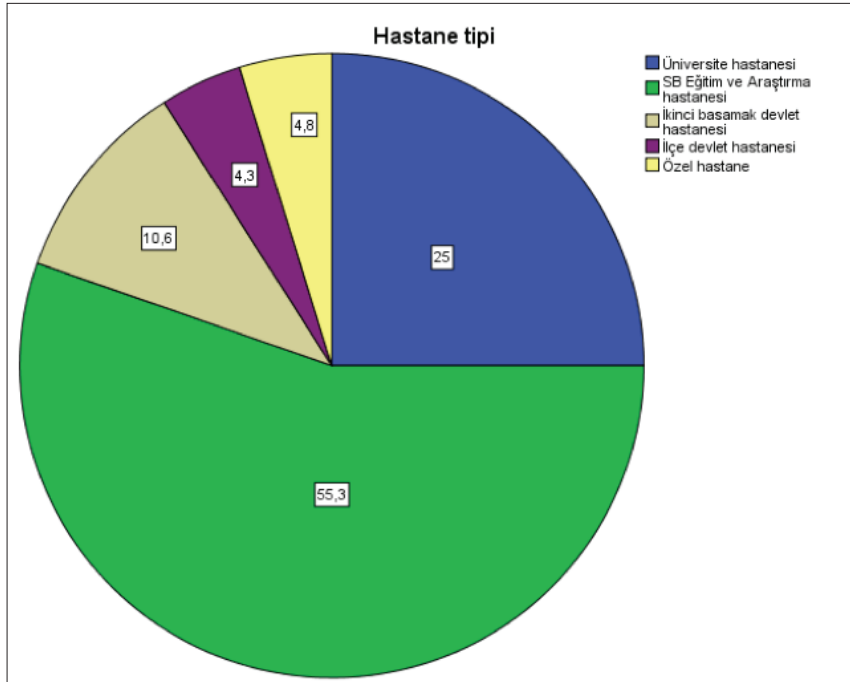
Anketin bu bölümünde hastanelerin iklimlendirme sistemi ve havalandırma özellikleri konusunda sorular yöneltildi.

“Hastanenizde merkezi iklimlendirme sistemi var mı?” sorusuna hekimlerin %60’ı “var”, %22’si “bazı bölümlerde var” ve %18’i “yok” şeklinde yanıt vermiştir (Şekil 6). Merkezi iklimlendirme sistemi “olmayan” hastanelerin çoğunluğunu Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastanelerinin oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 7).

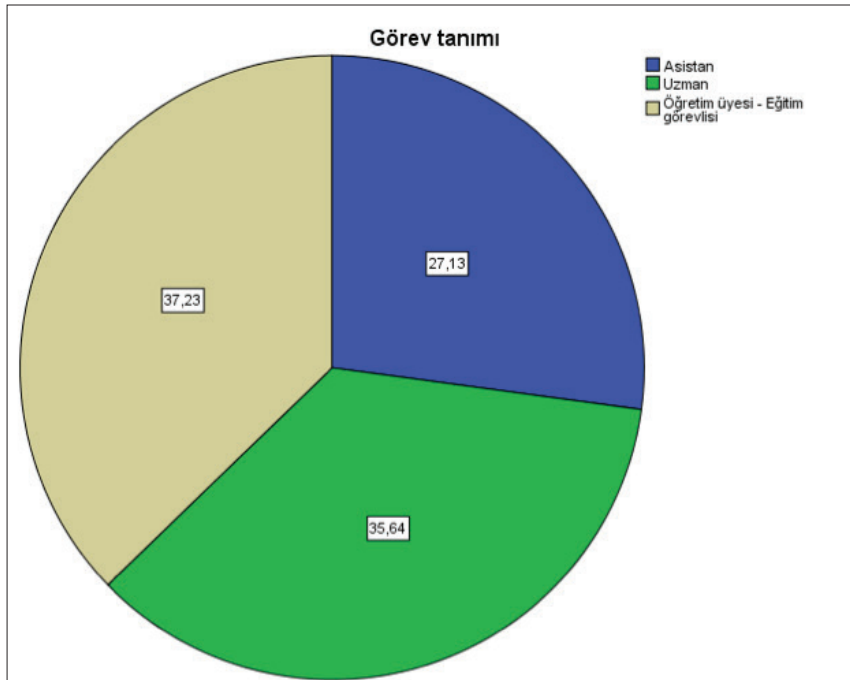
“Pandemi döneminde hastanenizde merkezi iklimlendirme sisteminin re-sirkülasyon işlevi devre dışı bırakıldı mı?” sorusunun yanıtları incelenirken “merkezi iklimlendirme sistemi yok” yanıtı veren hekimler analize dahil edilmedi. Kalan 150 kişinin yanıtları değerlendirildiğinde; hekimlerin %41’i “bilmiyorum”, %33’ü ise “evet” şeklinde yanıt vermiştir (Tablo 1).

“Penceresi olmayan ünitelerde iklimlendirme sisteminin soğutma ve/veya ısıtma işlevinin genel olarak yeterli bulunup/ bulunmadığı” sorusuna katılımcıların %41’i evet, %17’si hayır ve %43’ü kısmen şeklinde yanıt vermiştir (Tablo 2).

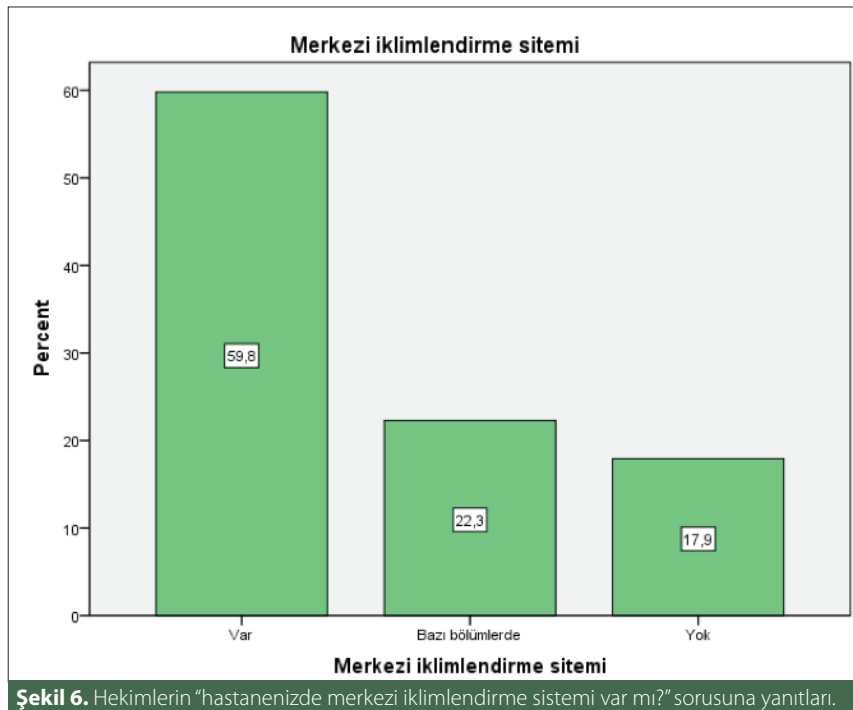
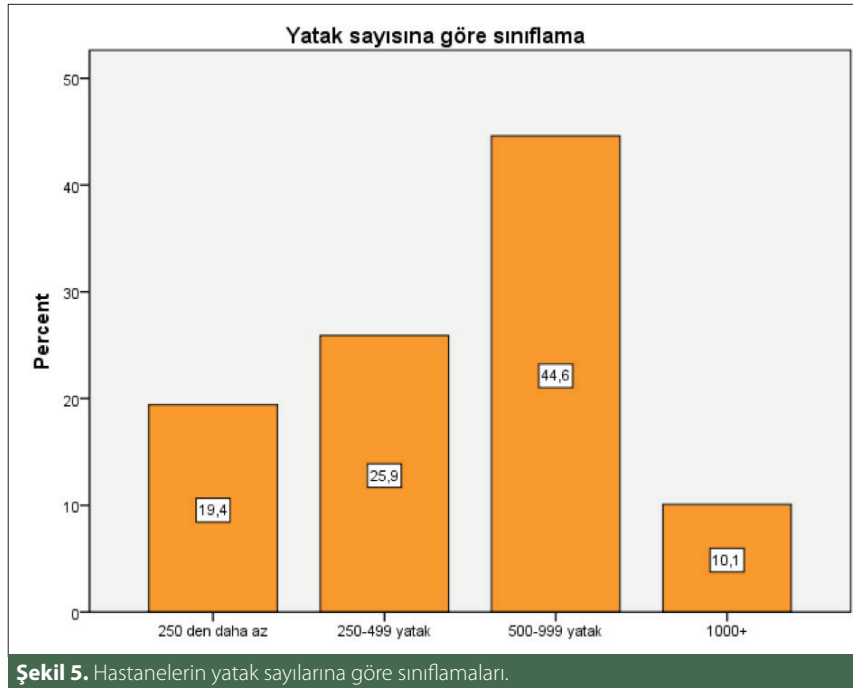


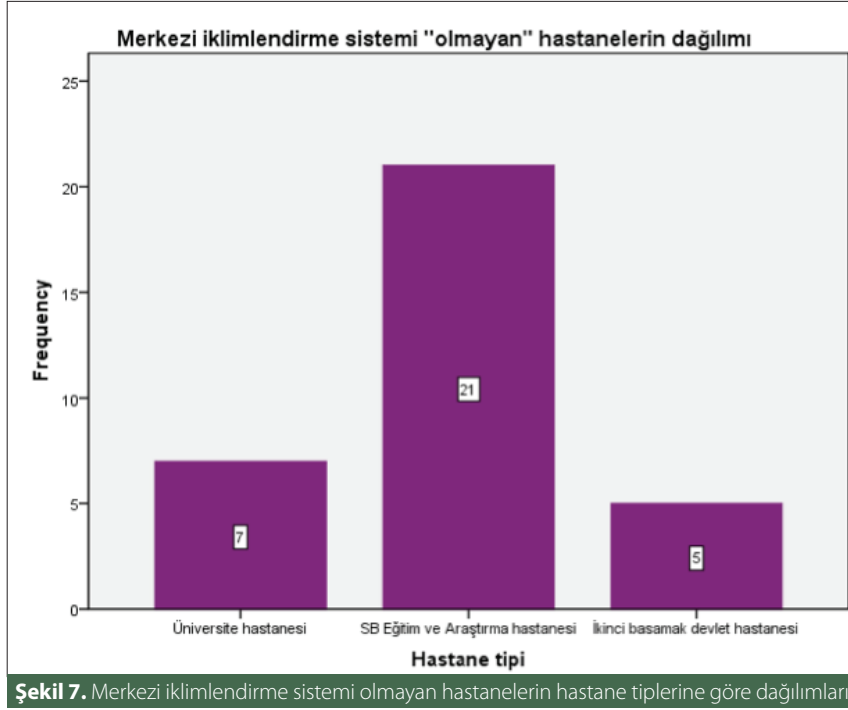


Şekil 2. Ankete katılan hekimlerin çalıştıkları hastane tiplerinin dağılımı.



Şekil 3. Ankete katılan hekimlerin görev tanımlarının dağılımı.



**Tablo 1.** Merkezi iklimlendirme sistemin "Re-sirkülasyon" işlevi devre dışı bırakıldı mı?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Evet	50	33,1	33,3	33,3
	Hayır	38	25,2	25,3	58,7
	Bilmiyorum	62	41,1	41,3	100,0
	Total	150	99,3	100,0	
Missing	System	1	,7		
Total		151	100,0		

Tablo 2. Penceresi olmayan ünitelerde soğutma/ısıtma işlevi genel olarak yeterli mi?

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Evet	74	39,4	40,7	40,7
	Hayır	30	16,0	16,5	57,1
	Kısmen	78	41,5	42,9	100,0
	Total	182	96,8	100,0	
Missing	System	6	3,2		
Total		188	100,0		

Klinik ve Polikliniklerdeki Doktor Odalarının Nitelikleri

Dünya Sağlık Örgütü SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunmak için en etkili yöntemin; maske kullanmak, sosyal mesafeyi korumak ve düzenli el hijyeni sağlamak olduğunu belirtmektedir. "Sosyal mesafe" bireyler arasında 1,5-2 m mesafe bırakılması olarak tanımlanmaktadır.

Ülkemizde sağlık kurumlarında personel odalarını aynı anda birden çok personelin kullandığı bilinen bir gerçektir. Anketin bu bölümünde hekimlerin hastanede hizmet verdikleri odalar-

da sosyal mesafeyi ne ölçüde koruyabildikleri konusunda bir inceleme yapıldı.

Katılımcılara "COVID-19 kliniğinde çalıştıkları doktor odasının yaklaşık kaç metrekare?" soruldu. Doktor oda boyutunun 3-70 m² arasında değiştiği, ortancanın 12 m² olduğu görüldü. "COVID-19 kliniğinde mesai saatleri içerisinde doktor odasında aynı anda kaç doktor birlikte çalıştı/çalışıyor?" sorusuna; 1-11 arasında doktor çalıştığı yanıtı verilmiş ve ortancanın üç olduğu görülmüştür. Her katılımcının bildirdiği oda boyutu ve

Tablo 3. Hastane tipine göre hekim başına düşen alan (9 m²'den büyük/küçük)

			Hekim başına düşen alanı 9 m ² 'den büyük/küçük		Toplam
			9 m ² 'den küçük	9 m ² ve üzeri	
Hastane tipi	Üniversite hastanesi	% Hastane tipi	34	10	44
			%77,3	%22,7	%100,0
	Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastanesi	% Hastane tipi	81	13	94
			%86,2	%13,8	%100,0
	İkinci basamak devlet hastanesi	% Hastane tipi	12	6	18
			%66,7	%33,3	%100,0
	İlçe devlet hastanesi	% Hastane tipi	4	1	5
			%80,0	%20,0	%100,0
	Özel hastane	% Hastane tipi	3	4	7
			%42,9	%57,1	%100,0
Toplam		% Hastane tipi	134	34	168
			%79,8	%20,2	%100,0

odada bulunan doktor sayısı üzerinden odada bir doktor başına düşen oda alanı (m²) hesaplandı. Bu hesaplama göre; bir doktor başına düşen alanın 0,6 m² ile 30 m² arasında değiştiği, ortancanın 5 m² olduğu görüldü.

Sosyal mesafenin korunabilmesi için iki kişi arasında en az 1,5m mesafe bulunması önerilmektedir. Bu öneriye göre bir kişi için güvenli alan asgari 9 m²'dir. Anket sonuçlarına göre pandemi döneminde; hekimlerin %80'i doktor odasında kişi başına 9 m²'den daha küçük bir alanda çalıştığını belirtmektedir. Odayı tek başına kullanan hekimler analiz dışında bırakılarak yapılan değerlendirmede; hekimlerin %90'ı için sosyal mesafeyi koruyabilmek için oda boyutunun yeterli olmadığı görülmektedir. Hastane tipine göre doktor odasında hekim başına düşen alan kıyaslandığında; ankette yer alan yedi özel hastanenin dördünde 9 m² üzerinde olduğu görüldü (Tablo 3).

"COVID-19 kliniğinde nöbetçi doktor odasını aynı anda kaç doktor birlikte kullandı/kullanıyor?" sorusuna verilen yanıtlarda; ortancanın iki olduğu (minimum-maksimum: 1-5) olduğu görüldü. Nöbet odasının %45 oranda tek hekim tarafından %39 oranında iki hekim tarafından kullanıldığı tespit edilmiştir (Şekil 8).

"COVID-19 kliniğinde çalıştığınız doktor odasının açılabilir penceresi var mıdır?" sorusuna katılımcıların %83,6'sı "evet" ve %16,4'ü "hayır" yanıtı vermiştir (Şekil 9).

"Hayır" yanıtı veren 30 hekimin çalıştığı hastane tipi değerlendirildiğinde, %57'sini Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastanesinin oluşturduğu görülmüştür (Şekil 10).

Açılır penceresi olmayan oda kullanımının asistan hekimler arasında %8, uzman hekimler arasında %16 ve öğretim üyesi/ eğitim sorumlusu hekimler arasında %23 oranında bildirildiği dikkat çekmektedir (Tablo 4).

"COVID-19 kliniğinde kullandığınız doktor odası SARS-CoV-2'den korunmak için yeterli fiziksel özelliklere sahip mi?" sorusuna katılımcıların sadece %34'ü "evet" yanıtı vermiş, diğerleri "hayır" (%24) veya "kısmen" (%42) yanıtı vermiştir.

COVID-19 Kliniklerinde Hasta Odasının Özellikleri

Hasta odası ile ilgili klinikteki yatak sayısı, tek kişilik oda sayısı, odada aynı anda yatan hasta sayısı, çok yataklı odalarda yataklar arası yeterli mesafe varlığı, oksijen sistemi varlığı, acil çağrı butonu varlığı ve odanın COVID-19 hastası takip ve tedavisi için genel olarak yeterli olup olmadığı sorgulandı (Şekil 11-15).

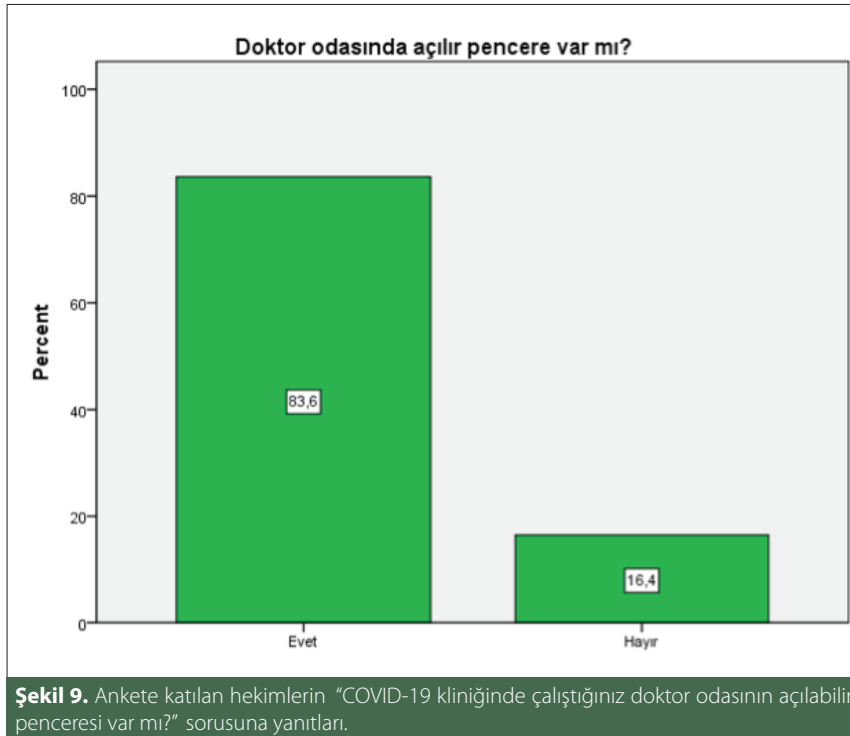
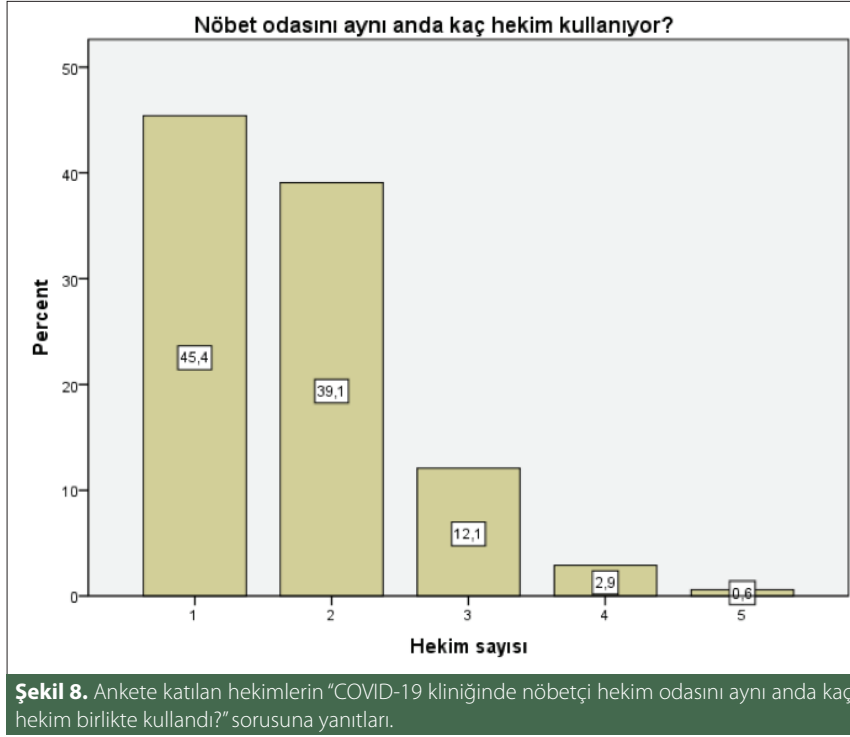
"Çalıştığınız COVID-19 kliniğinde kaç hasta yatağı mevcuttur?"

Verilen yanıtlarda klinikteki yatak sayısının 2-500 arasında değiştiği, ortancanın 24 yatak olduğu görüldü (Şekil 16).

Klinikteki toplam yatak sayısı ve klinikte tek kişilik oda sayısı üzerinden klinikteki toplam yatakların yüzde kaçının tek kişilik odalarda bulunduğu hesaplandı (%100 üzerinde çıkan altı sonuç veri girişinde maddi hata yapıldığı kabul edilerek değerlendirilmeye alınmadı). Bu hesaplama göre (n= 165); tek kişilik oda sayısının %0-100 arasında değiştiği ortancanın %50 olduğu görüldü. Hekimlerin yaklaşık %25'i klinik yataklarının tamamının tek kişilik odalarda bulunduğunu ifade etmiştir. Diğer taraftan hekimlerin yaklaşık %60'ı kliniklerindeki tek kişilik oda sayısının toplam yatak sayısının %50'sinden daha az olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 12).

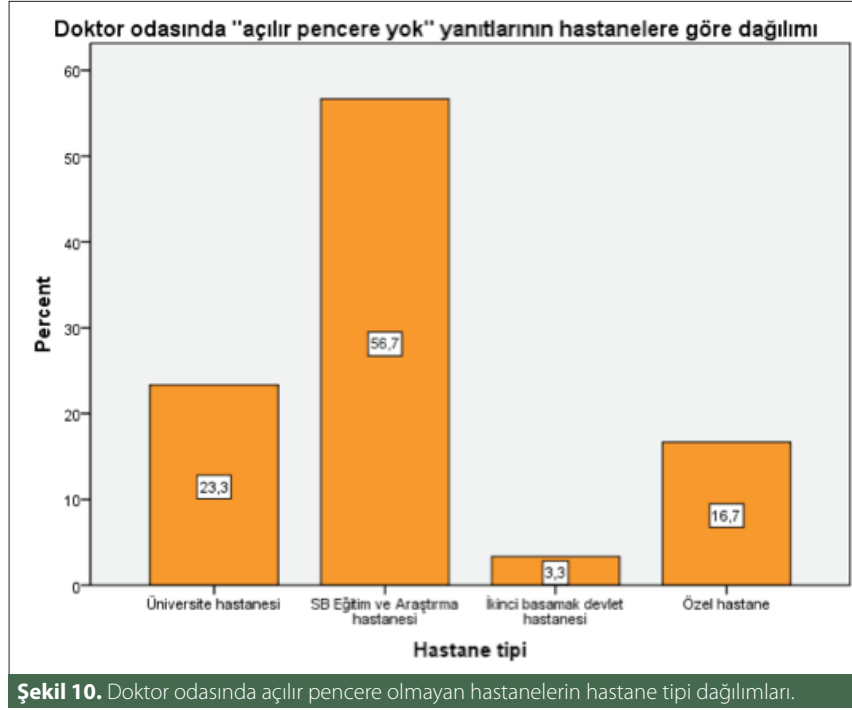
Hastanede Yeme-İçme Ortamları

Yeme-içme faaliyetleri esnasında maske çıkartıldığı için bireye damlacık ve hava yoluyla mikroorganizma bulaşmasını engelleyen en önemli koruyucu bariyer ortadan kalkmaktadır. Yeme-içme faaliyetleri esnasında, sosyal mesafenin yetersiz ol-



ması, faaliyetin uzun sürmesi ve ortamın yetersiz havalanması bulaşma riskini belirgin şekilde arttırmaktadır. Bu nedenle hastanelerde yeme-içme aktivitelerinin uygun ortamlarda gerçekleştirilmesi ayrı bir öneme sahiptir.

Bu ankette hekimlere; öğle yemeğini nerede yedikleri, bu esnasında sosyal mesafeyi koruyup/koruyamadıkları, hastane yemekhanesinin yeterli havalanma için penceresi olup olmadığı soruldu (Tablo 5,6) (Şekil 17-20).

**Tablo 4.** Açılır penceresi olmayan oda kullanımının hekim tipine göre dağılımı

			Doktor Odası Pencere		
			Evet	Hayır	Total
Görev tanımı	Asistan	% Görev tanımı	46	4	50
			%92,0	%8,0	%100,0
	Uzman	% Görev tanımı	53	10	63
			%84,1	%15,9	%100,0
	Öğretim üyesi-Eğitim görevlisi	% Görev tanımı	54	16	70
			%77,1	%22,9	%100,0
Toplam			153	30	183
% Görev tanımı			%83,6	%16,4	%100,0

Bu Anket Çalışmasının Sınırlılıkları

Bu çalışma, sonuçları EKMUD COVID-19 Akademisinde sunulmak üzere kısa bir zaman dilimi içinde tasarlanmış, yürütülmüş ve analiz edilmiştir. Zaman kısıtlılığı nedeniyle bir pilot çalışma olarak planlanmıştır. Önümüzdeki günlerde çok merkezli, farklı branştaki hekim ve diğer sağlık çalışanlarını kapsayan daha geniş çaplı bir çalışma planlanabilir.

Bu nedenle ortaya çıkan kısıtlılıklar aşağıda sıralanmıştır.

Türkiye'nin 36 ilinden katılım mevcuttur (Göreceli olarak yeterli bir sayı olmakla birlikte daha çok ilden katılım sağlanabilir).

Sadece enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji branşındaki hekimleri içermektedir.

Sorular içinde "hastane ismi" yer almamaktadır (Aynı hastaneden ankete katılan birden çok hekim varlığında; bazı soruların

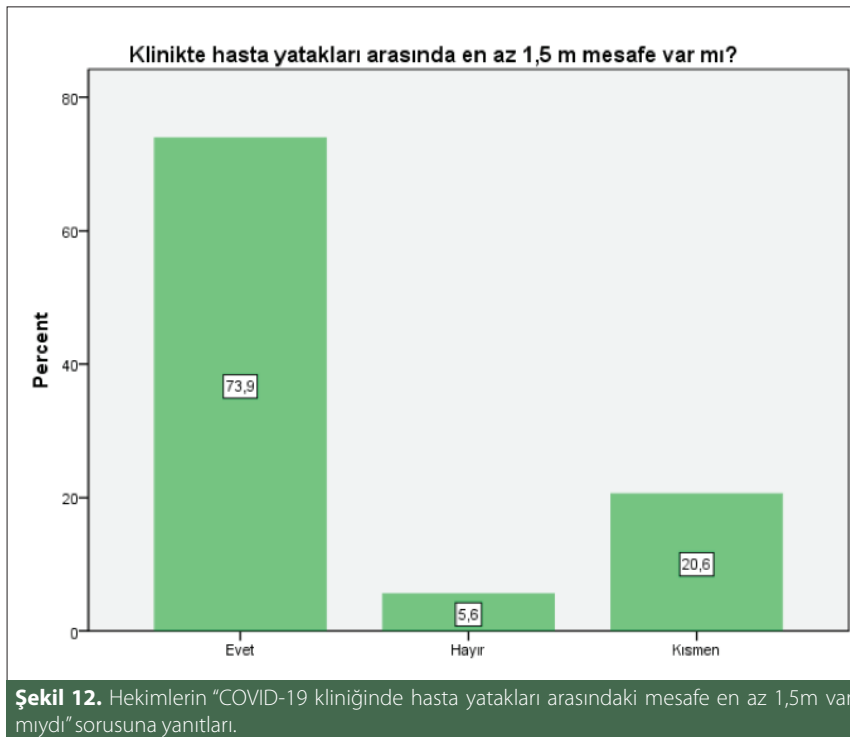
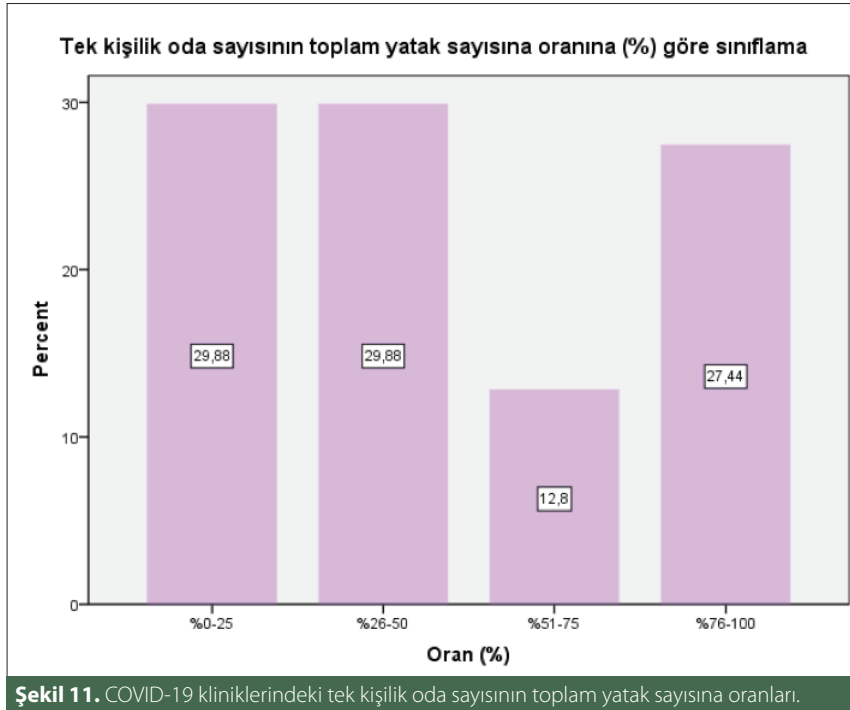
yanıtlarında duplikasyon ortaya çıkmış olabilir. Yanıtlar içindeki il ve yatak sayısı değişkenleri eşleştirildiğinde; bu olasılığın düşük olduğu değerlendirilmektedir).

Bazı veriler objektif ölçüm sonuçlarına değil katılımcıların beyanlarına dayanmaktadır. (Bu kısıtlılık birçok anket çalışmasının ortak özelliğidir Anket soruları oluşturulurken; "çalıştığı oda boyutu", "klinikteki yatak sayısı" gibi hekimlerin büyük ölçüde doğru şekilde yanıtlayabileceği nitelikteki sorular tercih edilmiştir).

Sonuç ve Öneriler

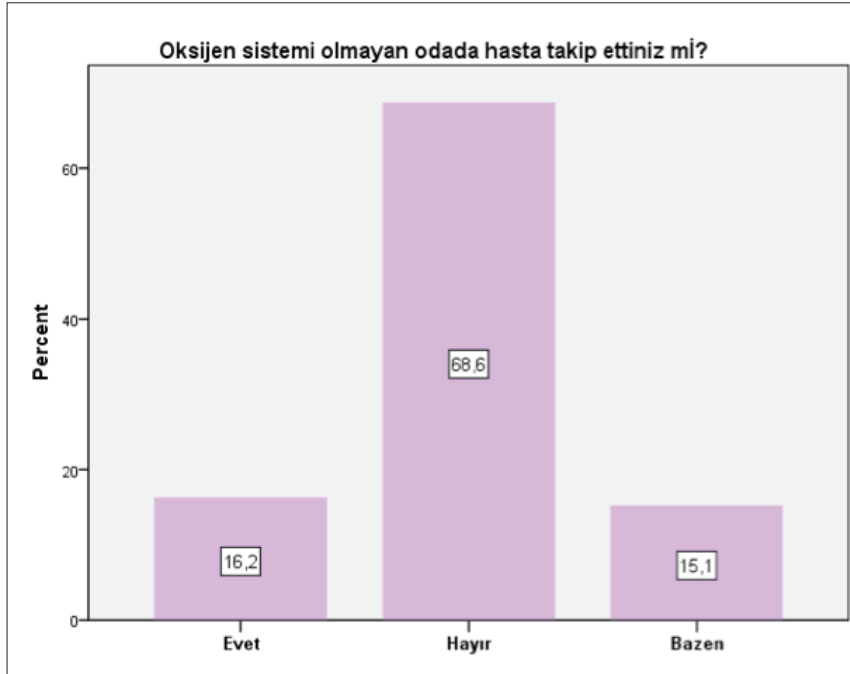
Ülkemizde 36 ilden 188 hekimin (enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji) yanıtladığı anket verilerine göre;

- Hekimlerin klinikteki çalışma odaları sosyal mesafenin korunması açısından gerekli olan asgari ölçütleri karşılamamaktadır.

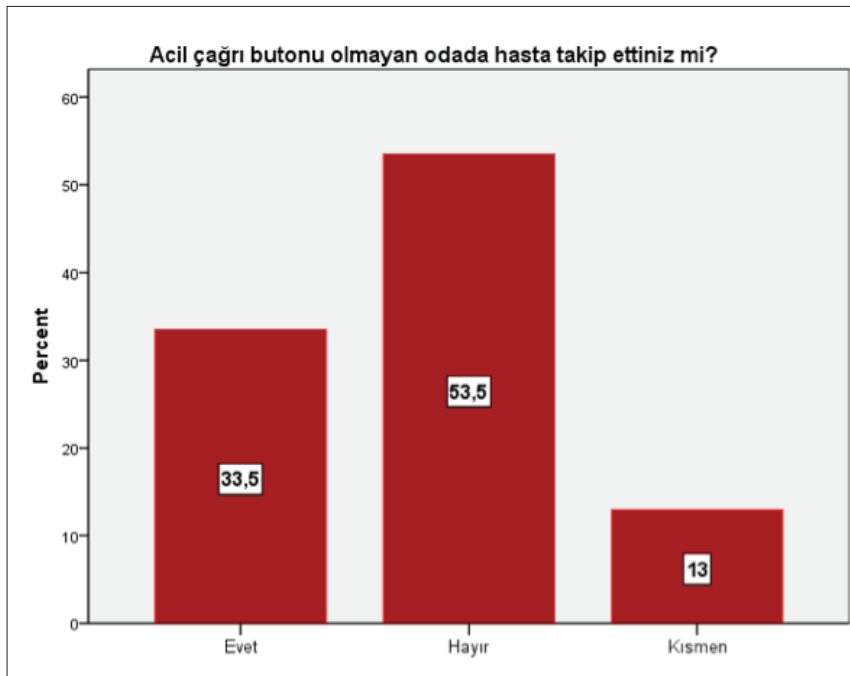


- Doktorların yaklaşık yarısı öğle yemeklerini doktor odasında yemektedir. Boyutu zaten küçük olan bu odalarda çapraz bulaş riski artıyor olabilir.
- Yemekhanelerde SARS-CoV-2 yayılımını önlemeye yönelik fiziksel önlemler yeterli görünmemektedir.

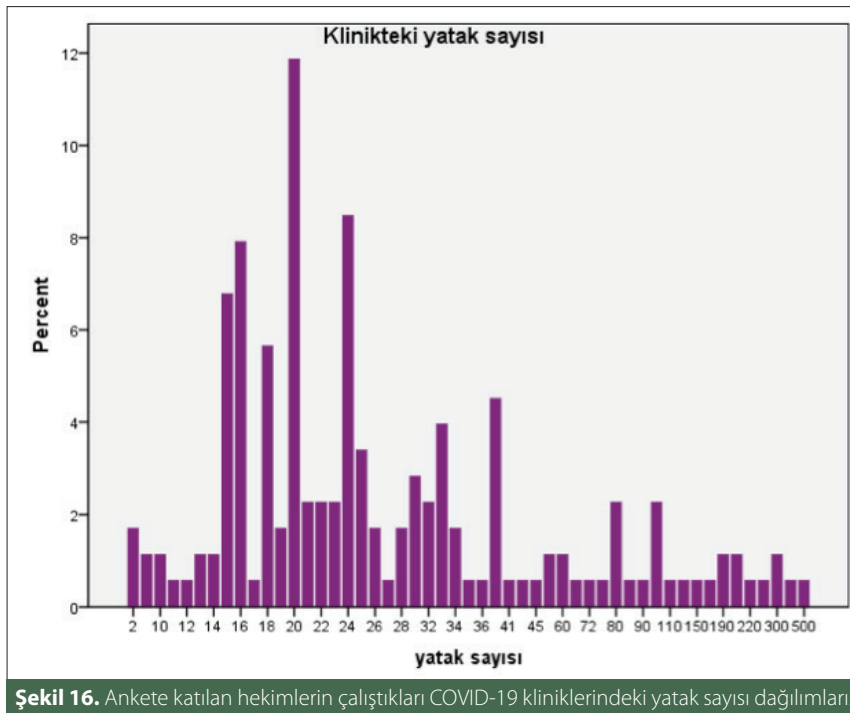
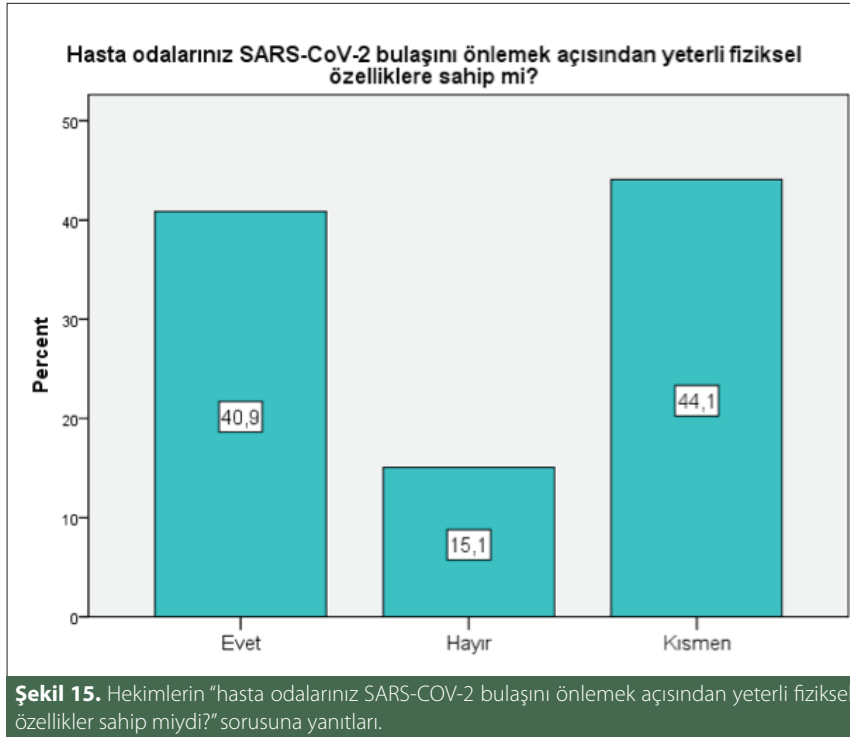
- Hastanelerde iklimlendirme ve pencere yoluyla doğal havalandırma sistemlerinin SARS-CoV-2 gibi etkenler dikkate alınarak yeniden tasarlanması gerekli görünmektedir.
- Hastanelerde duş ve tualeti içinde bulunan tek kişilik oda sayısı yeterli görünmemektedir.



Şekil 13. Hekimlerin "oksijen sistemi olmayan odada hasta takip ettiniz mi?" sorusuna yanıtları.



Şekil 14. Hekimlerin "acil çağrı butonu olmayan odada hasta takip ettiniz mi?" sorusuna yanıtları.

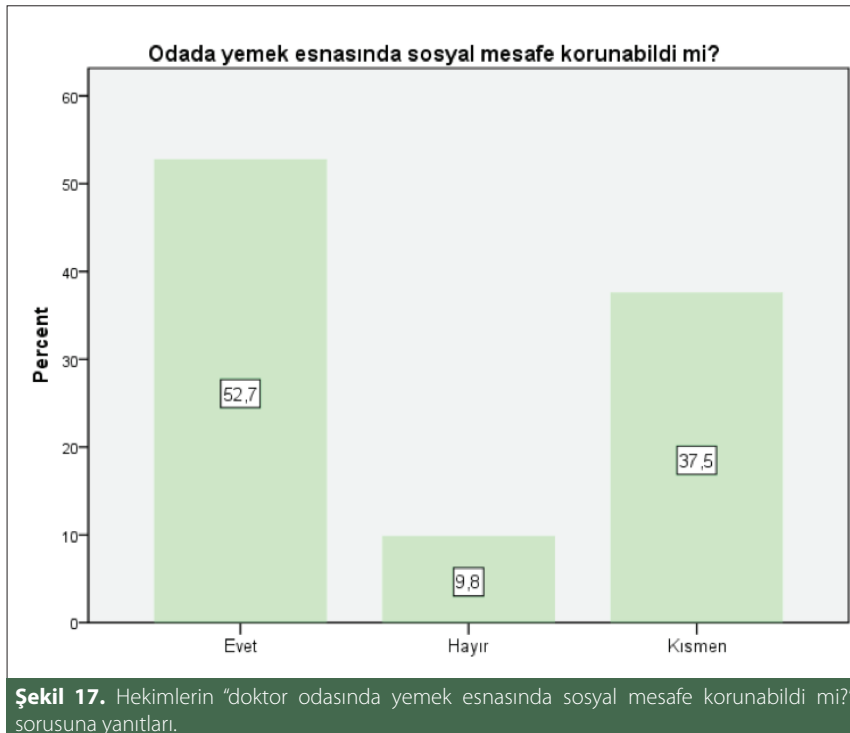


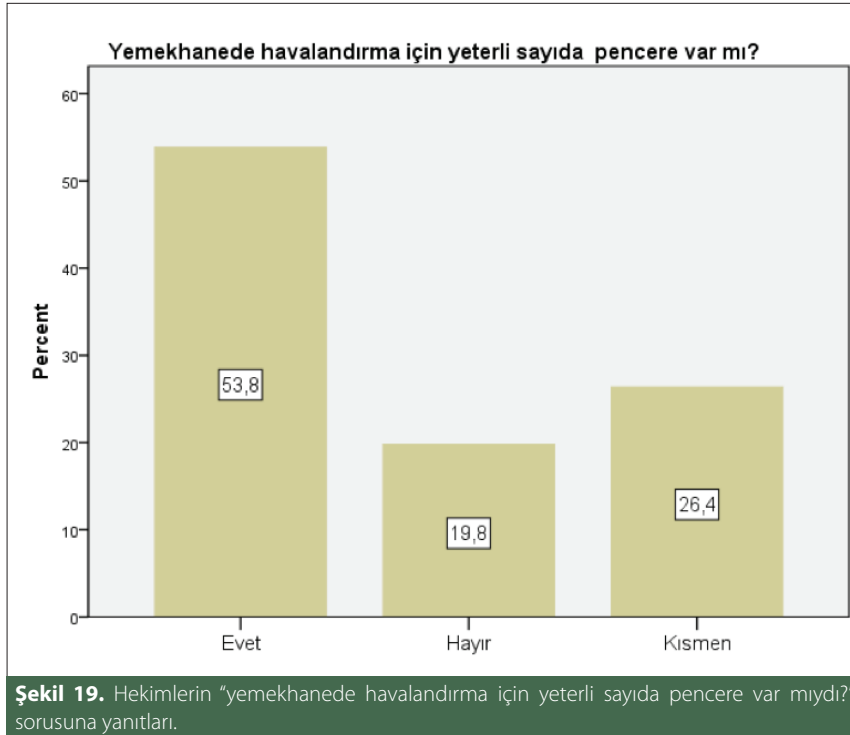
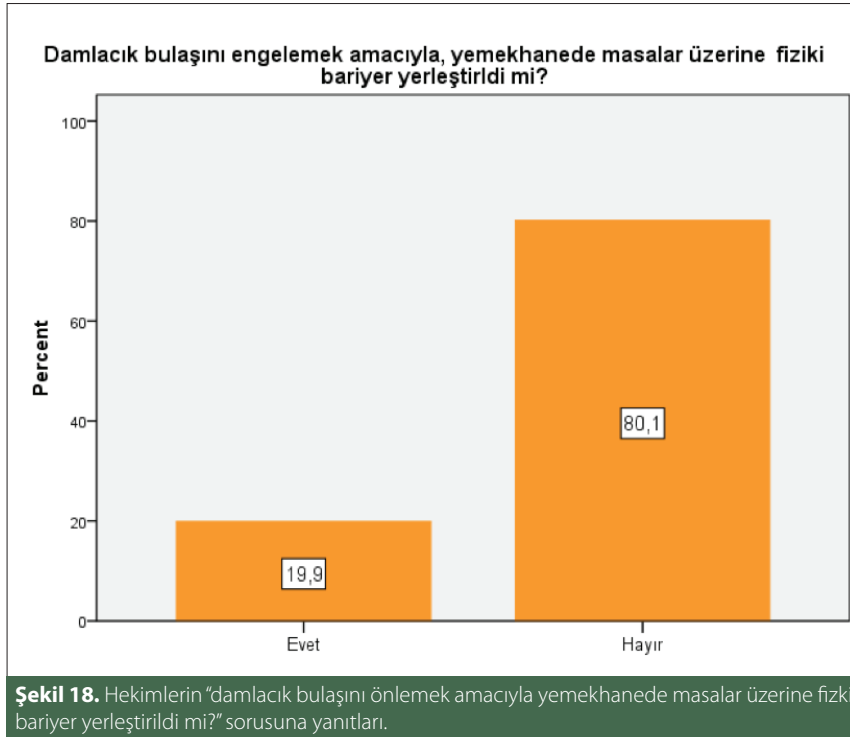
Tablo 5. "Pandemi döneminde öğle yemeğini nerede yediniz?"

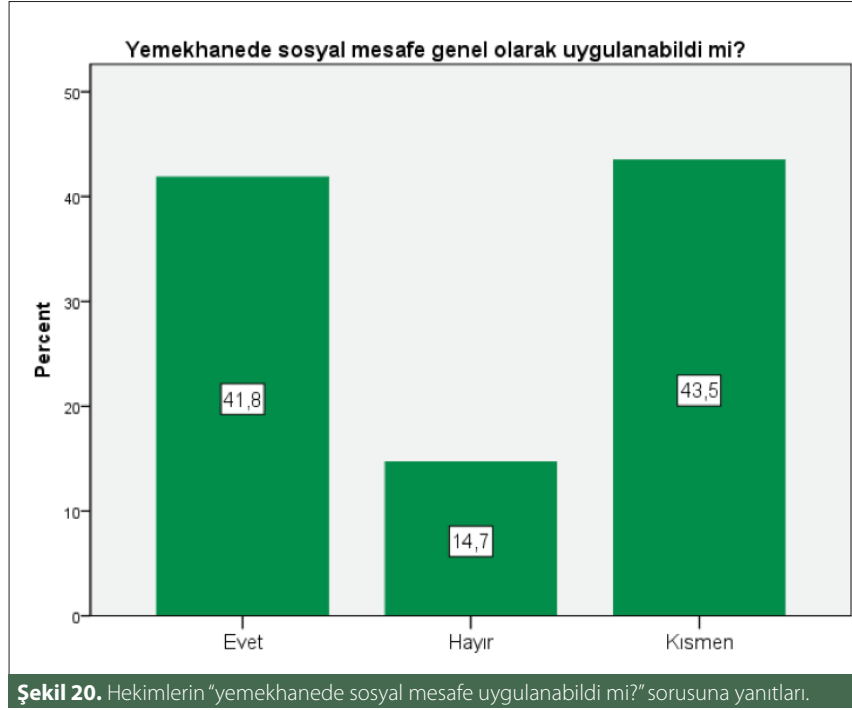
	Sıklık	%
Valid	2	1,1
Doktor odasında	97	51,6
Hastane dışında	12	6,4
Klinikte personel odasında	11	5,9
Yemedim	5	2,7
Yemekhanede	61	32,4
Toplam	188	100,0

Tablo 6. "Hastane tipi"* "Yemekhanede bariyer" çapraz tablosu

		Yemekhane Bariyer		Total
		Evet	Hayır	
Hastane tipi	Üniversite hastanesi	10	34	44
		%22,7	%77,3	%100,0
	Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastanesi	17	84	101
		%16,8	%83,2	%100,0
	İkinci basamak devlet hastanesi	5	14	19
		%26,3	%73,7	%100,0
	İlçe devlet hastanesi	0	8	8
		%0,0	%100,0	%100,0
	Özel hastane	4	5	9
		%44,4	%55,6	%100,0
Total		36	145	181
		%19,9	%80,1	%100,0







KAYNAKLAR

1. WHO. Prevention, identification and management of health worker infection in the context of COVID-19. Interim guidance 30 October 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-336265>
2. ECDC Report. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings. Fifth update. 06 October 2020. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Infection-prevention-and-control-in-healthcare-settings-COVID-19_5th_update.pdf
3. World Health Organization. Natural Ventilation for Infection Control in Health-Care Settings Geneva: WHO; 2009. Available from: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/natural_ventilation.pdf
4. Qian H, Li Y, Seto WH, et al. Natural ventilation for reducing airborne infection in hospitals. *Build Environ* 2010;45(3):559-65. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2009.07.011>
5. Jérôme Bataille, Philippe Brouqui. Building an intelligent hospital to fight contagion. *Clin Infect Dis* 2017;65(suppl_1):S4-S11. <https://doi.org/10.1093/cid/cix402>
6. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020;582(7813):557-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
7. Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, et al. Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission. *Med Hypotheses* 2020;141:109781. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109781>
8. Emmanuel U, Osondu ED, Kalu KC. Architectural design strategies for infection prevention and control (IPC) in health-care facilities: Towards curbing the spread of COVID-19. *J Environ Health Sci Eng* 2020;18:1699-707. <https://doi.org/10.1007/s40201-020-00580-y>
9. Azuma K, Yanagi U, Kagi N, et al. Environmental factors involved in SARS-CoV-2 transmission: Effect and role of indoor environmental quality in the strategy for COVID-19 infection control. *Environ Health Prev Med* 2020;25(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00904-2>
10. Çelebi G, Pişkin N, Çelik Bekleviç A, et al. Specific risk factors for SARS-CoV-2 transmission among health care workers in a university hospital. *Am J Infect Control* 2020;48(10):1225-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.039>

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ COVID-19 PANDEMİSİNDE YAŞADIĞI SORUNLAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Hekimlerinin Pandemideki Rolü

Meltem Arzu Yetkin

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Anabilim Dalı, Giresun

Aralık 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinden başlayan ve kısa zamanda tüm dünyayı etkileyen SARS-CoV-2 virüsünün yapmış olduğu bir enfeksiyondur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmesinden sonra 26 Ocak 2021 tarihine kadar dünya üzerinde 98,925,221 kişi hastalıktan etkilenmiştir (1). COVID-19 ülkemizi de etkilemektedir. 1918 yılında yaşanan influenza pandemiden sonra dünyanın bu yüzyılda yaşadığı ilk pandemidir ve tüm dünya için acil bir tehdit olarak kabul edilmiştir. Hızlı yayılım gösteren bu hastalık hakkında her ne kadar bilgilerimiz gün geçtikçe artsa da daha bilinmeyen fazladır ve bu pandeminin ne zaman sonlanacağı da tam kestirilememektedir.

Pandemi ile birlikte sağlık sektöründe çalışan tüm sağlık personeline fazladan iş yükü yüklenmesi olmuştur. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji (EHKM) hekimleri ülkemizde hastanın saptandığı ilk günden beri bu hastalıkla mücadelede ön safalarda yer almış hekimlerdir. Pandemi ile birlikte yaşanan bu son bir yıl içerisinde çalışma saatleri, nöbet süreleri ve gerek poliklinikte gerekse de yatan hasta servislerinde takip edilen hasta sayıları normal sınırların çok ötesinde artmıştır. Bunun sonucunda da virüs yükünde artış ve hastalığa yakalanmalar görülmüştür. EHKM hekimlerinin pandemi süresince artan iş yüklerini ve pandemi süresince yaptıkları işleri, çalışma koşullarını ve bu sürecin kendileri üzerindeki etkisini incelemek için bir pilot çalışma yapılmıştır. Burada bu pilot çalışma sonuçları incelenecek ve tartışılacaktır.

Bu çalışmaya katılan katılımcılar Türkiye'nin her bölgesinden olup en çok katılımcı %27,9 oranında Marmara Bölgesi'nden olmuştur, bunu sırasıyla 18,4 oranı ile Ege Bölgesi katılımcıları ve %16,9 oranında da İç Anadolu Bölgesi'nden katılanlar izlemiştir. Çalışmamıza katılanların büyük bir kısmını öğretim üyesi ve/veya eğitim görevlileri oluştururken (%34,3), bunu sırasıyla uzman hekimler (%33,8) ve %25,4 oranında asistan hekimler izlemekteydi. Katılımcılarımızın %31,8 hekimlik yapma süreleri

21 yıl ve üzeri olup bu oranı meslek hayatı 11-20 yıl arasında olan hekimler (%25,4) ve %24,4 oranında meslek hayatı 1-5 yıl olan hekimler katılmışlardır. Katılımcılarımızın %56,7'si eğitim ve araştırma hastanesinde çalışmaktayken, %22,4'ü üniversite hastanelerinde, %10'u ikinci basamak devlet hastanesinde, %4,5'u özel sağlık kuruluşlarında, %4'ü ilçe devlet hastanesinde ve %2'si de şehir hastanesinde çalıştığını beyan etmiştir.

EHKM hekimlerinin il pandemi kurullarında ve/veya hastane pandemi kurullarında çalışmaları

COVID-19 hastalığı ile mücadele sadece hastane bazlı işlemler değil sıklıkla tüm ili ilgilendiren kararlar alınması gerekebilmektedir. İl düzeyinde uygulanacak kararları alacak kurullar il düzeyinde İl Hıfzıssıhha Kurulu ve/veya il pandemi kurullarıdır. Pilot çalışmamıza katılan katılımcılara bu yönde soru yöneltilmiş olup, EHKM %2,5 oranında il pandemi kurullarında ve/veya İl Hıfzıssıhha Kurullarında çalışırken, %43 oranında kendi hastanelerinin COVID kontrol kurullarında çalışmaktadırlar.

EHKM hekimlerinin COVID-19 hastaları için oluşturulan COVID Poliklinik ve/veya acil serviste oluşturulan COVID polikliniklerinde çalışmaları

COVID-19 bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır, dolayısıyla hastalığın tanısı hastalar hastane içerisinde çok dolaşmadan, hastaların hastaneye ilk başvurduğu yerde açılan polikliniklerde tanısı konulması önemlidir. Hastaların hastaneye ilk başvurusunda triaj uygulanması ve daha sonra hastaların şikayetleri için özel olarak ayarlanmış COVID-19 polikliniklerine başvurusu oldukça önemlidir. EHKM hekimleri tüm yurt genelinde bu polikliniklerde çalışmışlardır. COVID-19 polikliniklerinde EHKM hekimleri %44 oranında çalıştıklarını beyan etmişlerdir ve ek olarak %23 oranında da acil servis içerisinde oluşturulan COVID-19 polikliniklerinde çalıştıklarını belirtmişlerdir. Bu polikliniklerde EHKM hekimleri günlük olarak minimum 10, maksimum 750 hasta görmüş olup median değeri 80 ± 113,80 hastadır.

EHKM hekimlerinin COVID-19 hastaları için oluşturulan COVID servislerinde çalışmaları

EHKM hekimlerinin bir diğer çalışma alanı COVID-19 hastalarının yattığı servislerdir. EHKM hekimleri hem kendi sorumluluklarında olan COVID-19 servisinde yatan hastaların tanısını, tetkik ve tedavilerini planlarken aynı zamanda diğer hekimlerin sorumluluğunda olan kliniklere konsültasyon hizmeti vererek de diğer yatan hastaların da tedavilerini planlamışlardır. Çalışmaya katılanların %91'i COVID-19 hasta servislerinde çalıştıklarını beyan etmiştir. COVID-19 hasta servislerinde $45,66 \pm 41,01$ (minimum= 6, maksimum= 300) hasta takibi olmuştur. EHKM hekimlerinin %90'ı diğer hekimlerin kliniklerine yatan COVID-19 hastalarına konsültasyon hizmeti vermişlerdir.

EHKM hekimlerinin COVID-19 hastaları dışındaki enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hastalarının takip edildiği normal servislerde çalışmaları

COVID-19 hastaları dışında enfeksiyon hastalarını da bu dönemde takip ve tedavi ettiğini bildiren EHKM oranı %50'dir. EHKM hekimlerimizin yaklaşık %18,5'si bu dönemde sadece COVID hastası takip ve tedavi ettiğini bildirirken %31,5'lik bölümü ise başlangıçta hem COVID-19 hastası hem de enfeksiyon hastası takip ettiğini ancak daha sonra COVID-19 vakalarının artması üzerine sadece COVID-19 hastaları ile ilgilendiklerini bildirmişlerdir.

EHKM hekimlerinin COVID-19 hastaları için oluşturulan COVID servislerinde nöbet tutmaları ve nöbet sonrası izin kullanma oranları

Pandemi döneminde günlük mesai saatleri uzamış ve mesai dışı nöbet şartlarında çalışılmıştır. Çalışmaya katılan EHKM hekimleri %58'i ayda 3-7 nöbet tuttuğunu belirtmiş olup, %24,9'u icap nöbeti tuttuğunu belirtmiş ve %17,1'i nöbet tutmadığını belirtmiştir. Nöbet tutan meslektaşlarımızın %43'ü nöbet sonrası izin kullanabilirken, %57'si nöbet sonrası izin kullanamamıştır.

EHKM hekimlerinin diğer sağlık çalışanlarının yararlandığı esnek mesai uygulamasından yararlanma oranları

Diğer branşlarda çalışan meslektaşlarımızın pek çoğu esnek mesai uygulamasından faydalanabilirken EHKM hekimleri arasında bu uygulamadan yararlanabilenlerin oranı %29,7'dir.

EHKM il içi ve il dışı görevlendirilme oranları

EHKM hekimleri bu süreç içerisinde il içi ve il dışı görevlendirmeleri de olmuştur. İl dışına daha az oranda ama il içine daha fazla oranda olacak şekilde meslektaşlarımızın görevlendirilmesi olmuştur. İl içi görevlendirmeler en çok iç Anadolu ve Marmara bölgelerinde çalışan meslektaşlarımızda gerçekleşmiştir.

COVID-19 hastalarının tetkik edilmesi ve takibinde görev alan diğer branşlar

EHKM hekimleri ile beraber COVID-19 hastalarına bakan diğer branşlar katılımcılara sorulmuştur. COVID-19 hastalarına EHKM

hekimleri dışında göğüs hastalıkları hekimleri, dahiliye hekimleri ve anestezi ve reanimasyon hekimleri sıklıkla COVID-19 hastalarını takip ettikleri görülmüştür. Bu branşların dışında aile hekimleri, acil uzmanları, kardiyoji ve genel cerrahi hekimlerinin bazı hastanelerde de diğer branş hekimlerinin de hasta takibinde çalıştıklarını belirtmişlerdir. Burada belki de önemli bir sonuç %7,7 oranında diğer branşların COVID-19 hastalarının takibinde çalışmadıklarını belirten sonuçların olmasıdır. Bu cevabı verenlerin hastaneleri incelendiğinde bir kısmının ikinci basamak devlet hastanesi ve özel sağlık kuruluşunda çalışan meslektaşlarımız olduğu görülmüştür ancak kalan meslektaşlarımız eğitim ve araştırma hastanesinde çalıştıklarını belirtmiş olması oldukça düşündürücüdür.

EHKM hekimlerinin enfeksiyon kontrol faaliyetlerinde çalışma oranları

EHKM uzmanlık alanının ayrılmaz bir parçası olan enfeksiyon kontrol faaliyetlerinin önemi SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hastane içerisinde yayılımının azaltılması sırasında daha iyi anlaşılmıştır. Bu amaçla katılımcılara sorulmuş ve katılımcıların sadece %54'ü bu faaliyetlerde bulunduğunu belirtmiştir. Enfeksiyon kontrol faaliyetleri tek bir başlık altında toplanabilecek çok fazla alt başlığı olan bir konudur. Bu faaliyetler içerisinde sağlık çalışanlarına verilen kişisel koruyucu ekipman giyme eğitimi de girmekte bu malzemelerin tam ve eksiksiz olması için hastane idarelerini uyarmak eksikliği olması durumunda derhal tedariği için satın alma süreçlerinin başlatılması konusunda hastane idarelerini uyarmak da bulunmaktadır. Sağlık çalışanlarının sağlığını korumak da çoğu hastanede enfeksiyon kontrol komiteleri üzerinden planlanmaktadır. Bu süreçte de EHKM hekimleri aktif rol oynamışlardır. Bu nedenlerden dolayı bu cevabın tam doğru olmadığı katılımcıların bir kısmının yaptığı işin farkında olmadığı düşündürmüştür.

EHKM uzmanlık eğitiminin aksamaması/duraklaması

EHKM uzmanlık eğitimi de pandemi döneminde aksamalar olmuştur. Bu amaçla EHKM uzmanlık eğitimlerinin yüz yüze devam edip etmediği sorulmuş ve bu soruya %23,7 oranında yüz yüze devam ettiği, %22,4 oranında etmediği, %40,13 oranında kısmen devam ettiği ve %11,8 oranında da online eğitim olarak devam ettiği cevapları alınmıştır. Bir diğer soru ile asistan rotasyon programlarının devam edip etmediği sorulmuş ve %42,5 oranında devam etmediği, %29,3 oranında ettiği cevapları alınmıştır. Eğitim amaçlı online toplantı ve kongrelere katılım sağlayıp sağlanmadığı sorulduğunda katılımcıların %35 takip ettiğini, %52'si kısmen takip ettiğini ve %13 oranında katılımcı ise takip etmediğini bildirmiştir. Bu tip eğitim aktivitelerini takip etmeme nedenlerini belirtilmesi istendiğinde bu soruya yanıt veren katılımcıların %44,4'ü günün yoğunluğunun getirdiği yorgunluktan dolayı, %41,1'i zaman sıkıntısından dolayı, %17,8'i iş yükünün fazlalığından ve %11,1'i de motivasyon eksikliği nedeniyle katılmadığını ifade etmişlerdir. EHKM uzmanlık eğitiminin aksadığını düşünüyor musunuz sorusuna %67,1 oranında aksadığını, %24,8 oranında kısmen aksadığını belirtmişlerdir. Bu eğitimin aksamaması sebepleri arasında %74,9 oranında sadece COVID-19 hastalarının yatıyor olması, %68

oranında uzmanlık eğitim programına ara verilmiş olması %68 oranında eğitimin çok önemli bir parçası olan hasta başı eğitimin aksadığı ve %61,9 oranında ise laboratuvar eğitiminin aksamasını belirtmişlerdir.

COVID-19 pandemisi halen devam etmektedir ve daha ne kadar daha devam edeceği kesin olarak bilinmemektedir. Bu pandemi döneminde EHKM hekimleri hem ön safhalarda hem de devam aşamasında bilfiil yoğunlukla dahiliye, göğüs hastalıkları ve anestezi ve reanimasyon branşları ile bu hastaların değerlendirilmesi, tetkik ve tedavilerini üstlenmişlerdir. Ancak bu görevleri sırasında hem çok yorulmuşlar hem de nöbet sonrası izin kullanımı gerekse de esnek mesai uygulaması gibi dinlenmeye fırsat tanıyan uygulamalardan tam yararlanamamışlardır. Poliklinik hizmetleri ve serviste hasta takipleri sırasında insan üstü çaba gerektirecek kadar yoğun hasta değerlendirilmesi ve dolayısıyla yoğun virüs maruziyetleri olmuştur. Bu salgın hastalık ne ilk ne de son olacaktır. İleride yaşanacak salgınlarda;

1. Bu tip salgın hastalık takibi ve kontrolü tek branş üzerinden olmamalı, ilgili her türlü branşların olayda aktif rol oynayacağı tercihen hekim havuzlarının oluşturularak çalışacak bir organizasyon planlanması,
2. Yoğun çalışma dönemleri arasında insanların dinleneceği ve tekrar motive olacağı dinlenme sürelerinin ayarlanması,
3. Hizmet içi eğitimlerin sık tekrarlanması,
4. Uzmanlık öğrencilerinin eğitim hizmetlerinin aksamaması için azami önemin gösterilmesi, eğitim süreçlerinin tekrar planlanması ve uygulanması önerilir.

KAYNAK

1. World Health Organisation. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Erişim adresi: www.covid19.who.int

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ COVID-19 PANDEMİSİNDE YAŞADIĞI SORUNLAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Sağlık Çalışanları ve COVID-19

Serpil Erol

İstanbul Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

30 Ocak 2021 tarihi itibarı ile dünyada COVID-19 tanısı almış hasta sayısı ~103 milyona yaklaşmıştır. Sağlık çalışanları bu hastalarla en sık karşılaşan grup olup, ayrıca mesleki uygulamaları nedeni ile de artmış risk altında bulunmaktadır. Dünya genelinde tüm olguların %10-20'sinin sağlık çalışanı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuda net veriler yoktur.

Çin'den erken dönemde yapılan yayınlarda hastaların %29'unun sağlık çalışanı olduğu bildirilmektedir (1). Yine Çin'den bir başka makalede hastalanan sağlık çalışanlarının %52'sinin hemşire, %33'ünün doktor olduğu bildirilmektedir (2). ABD'de, COVID-19 hastalarının %9,6'sının sağlık çalışanı; bunların %46,6'sının da hemşireler olduğu bildirilmiştir (3). Bu çalışmada hastalanan sağlık çalışanlarının %68,6'sı bulaştırıcı oldukları bir dönemde çalıştıkları rapor edilmiştir. Sağlık çalışanlarının %47,9'u COVID-19 geçiren hasta veya mesai arkadaşı ile temas ettiğini bildirilmişlerdir.

ABD ve İngiltere'de Mart 23/29-Nisan 29 tarihleri arasında akıllı telefonlar aracılığı ile yapılan >2,135,000 katılımcının katıldığı prospektif gözlemsel bir çalışmada pozitif test sonucu rapor etme riski, ön saflardaki sağlık çalışanlarında topluma göre 12 kat fazla bulunmuş (HR= 11,61, 95% CI 10,93-12,33). Bu riskin KKE eksikliği yaşayanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Reuse KKE kullananlarda da risk fazladır (HR= 5,06, 95% CI 3,90-6,57). Uygun KKE kullansa bile COVID-19 hastası bakan sağlık çalışanlarında risk, COVID-19 hastası bakmayanlardan yüksek bulunmuştur (HR= 4,83, 95% CI 3,99-5,85) (4).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığının açıklamasına göre 10 Aralık 2020 tarihinde COVID-19 pozitif olan sağlık çalışanı sayısının >120,000 olduğunu düşünülmektedir. Bu taridteki toplam vaka sayısı üzerinden yapılan kaba bir hesaplama ile tüm olguların %6,86'sının sağlık çalışanı olduğu hesaplanmıştır. Ancak kesin sayı net olarak bilinmemektedir. Ayrıca sağlık çalışanlarında

	Merkez 1	Merkez 2	Merkez 3	Merkez 4	Merkez 5	Merkez 6	Merkez 7	Merkez 8
Hekim	27.9	16.6	7	15.2	21.5	16	14.3	36
Hemşire	29.7	29.4	25	37	36.2	44	52.5	33
Temizlik personeli	16.1	10.8	12	15.9	15.7	34	2.8	?
Sağlık Teknikeri	5.7	4.7	7	8.4	5.7	?	11.3	?
Diğer	20.6	38.5	49	23.5	20.6	6	19.1	?

Şekil 1. ??

hastalanma oranı ve oranın mesleklere göre dağılımı ile ilgili net bilgilere de sahip değiliz.

Bu nedenle bu akademi toplantısı amacıyla ülkemizdeki çeşitli merkezlerden kendi oranlarını paylaşmasını istedik ve ayrıca detayları yukarıda belirtilen bir anket çalışması yaptık.

Tamamı eğitim araştırma hastanesi ve tıp fakültesi hastanesi olan 14 merkezden gelen verilere göre sağlık çalışanlarının %8,6-22'si COVID-19 tanısı almıştır. Enfekte olanların en büyük kısmını ise hemşireler oluşturmaktadır. Anketimizde katılanlar arasında (%95'i hekim) enfeksiyon oranı çok daha yüksek (%34,5) bulunmuştur.

Hekimler hastalananlar içinde ikinci sıklıkta yer almaktadırlar.

Umman'da bir hastanedeki 4,700 sağlık çalışanı arasında Mart-Temmuz 2020 tarihlerinde enfekte olanların (204 kişi) oranı şöyle bulunmuştur: hemşire %37, destek personeli %30,9, paramedik %13,7, doktor %10,9, idari personel %7,4 (5). Bu çalışmada tüm klinisyenlerin %4,7'i, hemşirelerin %4,1'i; erkek personelin %2,2'si, kadın personelin %9,3'i COVID-19 geçirmiştir. Ülkemizde meslek grupları arasında enfeksiyon oranının hesaplandığı üç merkezin verisinde de tüm hemşirelerin %11-30'u enfekte olarak ilk sırada yer almıştır.

Pandeminin erken döneminde Zonguldak'ta yapılan bir çalışmada Çelebi ve arkadaşları COVID kliniklerinde çalışanlarda enfekte olma oranını %8, COVID dışı kliniklerde çalışanlarda enfekte olma oranını %3,5 olarak bildirmiş (6). Bu çalışmada; ev halkı arasında pozitif olgu olması, kişisel koruyucu ekipmanların uygun kullanılmaması, dinlenme alanlarında sağlık çalışanlarının maskesiz olarak 15 dk'dan fazla bulunması, sağlık çalışanları ile 1 m'den yakın mesafede yemek yeme, sosyal mesafeyi koruyamama enfeksiyon için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Enfekte olan sağlık çalışanlarında muhtemel bulaş kaynağı merkezlere göre farklılık göstermekte olup, olguların önemli bir kısmında kaynak bilinmemektedir. Üstelik direkt hasta teması olan çalışanlarda ve arka planda çalışanlarda temas kaynağı açısından fark olup olmadığı incelenmemiştir. Ancak çeşitli uluslararası çalışmalarda ön saflarda çalışan ve direkt hasta teması olan çalışanlarda COVID-19'a yakalanma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (5).

Ankete katılanların %54,4'ü enfeksiyonu hastadan, %20,6'sı iş arkadaşından, %10,3'ü ailesinden aldığını bildirirken, nereden aldığını bilmeyenlerin oranı %14,7 bulunmuştur. Bu oranlar merkezlerden elde ettiğimiz oranlardan farklı olup, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji hekim ve çalışanları çoğunlukla hastanede enfekte oluyor şeklinde yorumlanmıştır.

Bir çalışmada sağlık kurumlarında enfeksiyon için risk faktörleri; çok sayıda hastaya uzun süre maruziyet, KKE yetersizliği, uygun olmayan enfeksiyon kontrol eğitimi, henüz tanı almamış hastaya maruziyet olarak bildirilmiştir (1). Bu faktörlere daha geniş bir perspektiften bakıldığında;

- Sağlık kurumu ile ilgili faktörler
- Çalışılan birimle ilgili faktörler

- Maruziyetle ilişkili faktörler
- Meslek ile ilgili faktörler
- Temas edilen hasta ile ilgili faktörler (aile bireyi en yüksek, COVID tanılı hasta en düşük) (7)
- KKE ile ilgili faktörler

olarak kategorize edilebilir.

Anketten Elde Edilen Diğer Sonuçlar

Katılımcıların:

1. %49,4'ü pandeminin başından beri COVID ile ilgili birimlerde çalışırken, %7,3'ü bir aydan az bir süre çalışmıştır.
2. %77,4'ü COVID-19 tanılı hastalarla sürekli temas etmekteyken, hiç teması olmayan ise; %3,6'dır.
3. KKE olmadan hasta ile direkt teması olanlar %27,9'dır, bunların %19,8'inde birden çok kez temas olmuştur. %72,1'inde KKE olmadan temas olmamıştır. COVID geçiren ve geçirmeyenler arasında oranlar benzerdir, $p > 0,05$.
4. COVID'li hasta ile teması olanların %60,4'ünde "yoğun temas" olmuştur.
5. COVID-19 geçirmeyenlerde yoğun teması %58, COVID geçirenlerde %64'tür, $p > 0,05$.
6. Katılımcıların %86'sı işe gelirken toplu taşıma kullanmıyor. COVID geçirmeyenlerde toplu taşıma kullanma oranı %15,5, geçirenlerde ise %8,8'dir, $p > 0,05$.
7. %30,4'ü nöbetlerde başkası ile nöbet odasını paylaşmıştır. COVID geçirmeyenlerde oran %29,7, geçirenlerde ise %31,7'dir, $p > 0,05$.
8. %36,7'sinin aile bireylerinden COVID-19 geçiren vardır. COVID geçirmeyen katılımcılarda oran %26,6, geçirenlerde %56'dır, $p < 0,001$.
9. %97,4'ünün çalışma arkadaşları COVID geçirmiştir. COVID geçiren ve geçirmeyen katılımcılarda oran benzerdir, $p > 0,05$.
10. %39 katılımcı KKE erişimde sıkıntı yaşamıştır. COVID geçirenlerle geçirmeyenler arasında KKK erişim sıkıntısı yaşama oranları benzerdir, $p > 0,05$.
11. KKE eksikliği yaşayanların %33'ü FFP2-3 maske erişiminde, %53,6'sı birden fazla ekipmanda eksiklik yaşamıştır. Ancak COVID geçiren ve geçirmeyenler arasında oranlar benzerdir, $p > 0,05$.
12. %58 katılımcı kullandığı KKE ile ilgili güvensizlik duymuştur. COVID geçiren ve geçirmeyenler arasında oranlar benzerdir, $p > 0,05$.

Sonuç ve Öneriler

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık çalışanları COVID-19 enfeksiyonu açısından risk altındadır. Kabaca bir hesaplama ülkemizdeki olguların %7'sinin sağlık çalışanı olduğu

düşünülmektedir. On dört merkezden elde edilen verilere göre hastanelerdeki sağlık çalışanlarının ortalama %20'si COVID-19 tanısı almıştır. Anket katılımcılarında bu oran daha yüksektir, bu fark katılımcıların çoğunun EH hekimi olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bütün merkezlerde enfekte olanlar içinde en büyük oran hemşirelere aittir. Hekimler 2/3. sırada gelmektedir. Meslek gruplarına göre enfekte olma oranına baktığımızda elimizdeki yetersiz veriye göre yine hemşireler ilk sırada yer almaktadır (%11,3-30). Enfekte olanların önemli bir kısmında bulaş kaynağı bilinmemektedir. Anket katılımcıları arasında muhtemel bulaş kaynağını bilmeyenlerin oranı çok daha düşüktür (%14,7). Dolayısıyla bu konuda daha detaylı veriye ihtiyaç vardır. COVID geçiren sağlık çalışanlarının önemli bir kısmında aile bireylerinde de hastalık saptanmakla beraber bulaşın hangi yönde olduğu net değildir (çalışandan ev halkına mı yoksa tersi mi?). Bazı katılımcılar KKE erişimde sıkıntı yaşadığını bildirmiştir. En büyük sıkıntı FFP2/3 maske erişiminde yaşanmış. Bunun sebepleri araştırılmalı ve giderilmelidir. Katılımcıların yarısından fazlası kullandığı KKE ile ilgili güvensizlik duymaktadır. Bu güvensizliğin nedenleri araştırılmalı ve giderilmelidir. Sağlık çalışanlarında enfeksiyonla ilgili risk faktörleri daha kapsamlı çalışmalarla araştırılmalı ve buna göre iyileştirici düzenlemeler yapılmalıdır. Enfeksiyon oranları düşük ve yüksek olan merkezlerin durumları daha yakından incelenerek, saptanan olumlu ve olumsuz faktörler iyileştirici faaliyetlerde yol gösterici olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
2. Zheng L, Wang X, Zhou C, et al. analysis of the infection status of healthcare workers in Wuhan during the COVID-19 outbreak: A cross-sectional study. Clin Infect Dis 2020;71(16):2109-13. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa588>
3. Hartmann S et al. Clin Infect Dis. 2020; 17:ciaa1200.
4. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: A prospective cohort study. Lancet Public Health 2020; 5: e475-8.
5. Al Maskari Z, Al Blushi A, Khamis F, et al. Risk factors of healthcare workers with Coronavirus disease 2019: A retrospective cohort study in a designated hospital of Wuhan in China Int J Infect Dis 102(2021)32-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.009>
6. Çelebi G, Pişkin N, Çelik Bekleviç A, et al. Specific risk factors for SARS-CoV-2 transmission among health care workers in a university hospital. AJIC 2020;48(10):1225-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.039>
7. Ran L, Chen X, Wang Y, et al. Risk factors of healthcare workers with Coronavirus disease 2019: A retrospective cohort study in a designated hospital of Wuhan in China. Clin Infect Dis 2020;71(16):2218-21. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>

SAĞLIK ÇALIŞANLARININ COVID-19 PANDEMİSİNDE YAŞADIĞI SORUNLAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

COVID-19'un Sağlık Çalışanlarının Ruhsal Durumuna Etkisi

Şükran Köse

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Anketimizde dünyayı ve ülkemizi etkileyen COVID-19 pandemisinin sağlık çalışanlarının ruhsal durumlarına olan etkilerini araştırmayı hedefledik.

Anketimiz:

- Katılımcılar n= 202, yaş 41,13 ± 10,0 idi.
- 1. Pandemi sürecinde hiç tükenmişlik hissettiniz mi?
Katılanların %87,1'i "Sürekli hissettim." ya da "Ara sıra hissettim." cevabını seçmiştir.
- 2. Pandemi sürecinde dinlenmeye yeterince fırsat buldunuz mu?
Katılanların sadece %4,5'i "Evet" cevabını vermiştir.
- 3. COVID-19 korkusunu yaşadınız mı veya yaşamakta mısınız?
Katılanların %74,3'i "Sürekli hissettim." ya da "Ara sıra hissettim." cevabını seçmiştir.
- 4. Sağlık çalışanı olduğunuz için yakınlarınıza COVID-19 bulaştırmaktan korkunuz mu ya da korkuyor musunuz?
Katılanların %90,6'sı "Sürekli hissettim." ya da "Ara sıra hissettim." cevabını seçmiştir.
- o TurkMsic tarafından 773 katılımcı ile gerçekleştirilen bir çalışmada,
 - %61,2'sinin "yüksek" ya da "en yüksek" düzeyde ruhsal zorluk hissettiği,
 - %48,2'sinin temas sonrası PCR test sonucuna kadar "çok endişeli" olduğu,
 - %23,9'unun evinde kalmadığı,
 - Çoğunluğun "kendisini ya da çevresini enfekte etme korkusu" hissini en çok zorlandıkları konu olduğu bildirilmiştir.

- o Hollanda'da 7208 sağlık çalışanı arasında (1) COVID-19 hastaları ile direkt teması olan ve olmayan çalışanlar karşılaştırılmıştır. Direkt temasta bulunan sağlık çalışanlarında;
 - Daha fazla uyku problemi,
 - Daha fazla fiziksel yorgunluk,
 - Mental tükenmişlik ve genel sağlık durumunda ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Anketimizdeki demografik özellikler incelendiğinde sorunların özellikle;

- Kadınlarda,
- Yalnız yaşayanlarda,
- Liderlik vasfı olmayanlarda,
- Fiziksel yorgunluk yaşayan 55 yaş üstü bireylerde,
- Mental tükenmişlik yaşayan 36 yaş altı bireylerde daha belirgin olduğunu tespit ettik.
- o Uluslararası çok merkezli bir çalışmada (2) 1416 sağlık çalışanındaki (%70,8 doktor, %26,2 hemşire) anksiyete düzeyi; %35,5 normal (n= 503), %27,5 düşük (n= 390), %20,3 orta (n= 287), %16,7 ciddi (n= 236) olarak listelenmiştir.
- o Yoğun bakım personelindeki (85 ülke) tükenmişlik sendromunun araştırıldığı (3); katılımcıların %46,5'i anksiyete belirtileri, %30,2'si depresyon belirtileri, %51,8'i tükenmişlik belirtileri gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Bu belirtileri gösteren klinisyenlerde sigara ya da uyku ilacı içme durumunun daha sık olduğunu, ancak alkol tüketme durumunun değişmediğini bildirmişlerdir.

- o 2014-15 Ebola virüs salgınında hastalığı geçirenler ve sağlık çalışanları psikolojik belirtiler yönünden incelenmiştir (4):

- Beş boyutlu değerlendirmenin (obsesyon-kompulsiyon %83,3, kaygı %83,3, düşmanlık %94,4, fobik kaygı %94,4 ve paranoid %72,2 düşünce) hastalığı geçiren kişilerde oldukça şiddetli olduğu,
- Biri anksiyete olan iki boyutlu değerlendirmenin ise, Çin sağlık personeline son derece yüksek olduğu gözlenmiştir.

Açık uçlu olarak şu soru da soruldu: "Pandemi sürecinde sizi motive eden faktör/ler nedir?" Bu soruya %30,6'sı hastaların iyileşmesi ya da mesleki sorumluluk olarak cevap vermişken (aynı zamanda cevap verenlerin yaklaşık %50'sine karşılık gelmekte), %50,5'i cevap vermemiştir.

ABD'de yapılan bir çalışmada 55 sağlık çalışanı incelenmiş (5);

- Başkalarını enfekte etmenin en yüksek stres faktörü olduğu,
- Stresin çoğunlukla psikolojik olarak ortaya çıktığı,
- Ekip çalışması, şeffaflık ve dayanışmanın stresi hafiflettiği gözlenmiştir.

Ekip çalışmasının motive edici olduğu bizim çalışmamızla benzer şekildedir.

Türkiye Psikiyatri Derneği tarafından yayımlanan "Hekimler ve Sağlık Çalışanları için COVID-19 Korku ve Kaygısıyla Baş Etme Rehberi"ne göre (6):

COVID-19 hastaları ile çalışmaya başlarken;

Yeterli ve doğru bilgi sahibi olun.

Tedavi protokollerini takip edin.

COVID-19 hastaları ile çalışırken;

- Kendinizi rahat hissedeceğiniz ve kontrolünüz altında olan sosyal mesafeyi tercih edin.
- Herkesin alması gereken temel önlemleri alın.
- Zorlu çalışma ortamında birbirini gözetken ikili takımlar oluşturmak ruhsal açıdan iyi gelebilir.
- Stresli hissetmek sizin ve birçok meslektaşınızın yaşayabileceği bir deneyimdir; normaldir.
- Çalışma şeklinizde değişiklikler fark edebilirsiniz; daha sinirli olabilir, olağandan daha fazla ya da az kaygı hissedebilirsiniz, kronik olarak tükenmiş hissedebilirsiniz, dinlenme zamanlarında dinlenebildiğinizi hissetmek daha zor olabilir ya da vücut ağrıları veya boğaz ağrısı gibi fiziksel yakınmalarınız ortaya çıkabilir.
- Aşırı çalışmaktan kaçının, ekip arkadaşlarınızdan ara vermeden çalışanları da gözetin ve ara vermeleri için destek olun.

- Beslenin ve susuz kalmayın.

Kendinizi koruyun, destekleyin, ilişki kurun!

- Sevdiklerinizle bağlantı içinde olun, ilişkilerinizi sıcak tutun.
- Paniğe kapılmamaya çalışın.
- Yanlış ve aşırı bilgi yükünden kaçın.
- En az 7-8 saat uyumaya çalışın.
- Fiziksel sağlığınıza dikkat edin.
- Size iyi geldiğini bildiğiniz uğraşlara, manevi yönden destek olacağını düşündüğünüz etkinliklere zaman ayırın.
- Kendiniz ve sevdiklerinizin yaşamını etkileyebilecek önemli kararlar verirken dikkatli olun.
- Çok kaygılı hissediyorsanız, internet üzerinden kolayca erişilebilecek gevşeme egzersizleri fayda sağlayabilir.

Sonuç

Meslektaşlarıma özveri ile çalışmalarından dolayı teşekkür ederken, aynı zamanda minnetimi de sunmaktan gurur duyuyorum.

Pandemi savaşında şehit verdiğimiz tüm sağlık çalışanlarını rahmetle anıyorum.

KAYNAKLAR

1. van Roekel H, van der Fels IMJ, Bakker AB, et al. Healthcare workers who work with COVID-19 patients are more physically exhausted and have more sleep problems. *Front Psychol* 2021;11:625626. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.625626>
2. Cag Y, Erdem H, Gormez A, et al. Anxiety among front-line health-care workers supporting patients with COVID-19: A global survey. *Gen Hosp Psychiatry* 2021;68:90-6. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.12.010>
3. Azoulay E, De Waele J, Ferrer R, et al. Symptoms of burnout in intensive care unit specialists facing the COVID-19 outbreak. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):110. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00722-3>
4. Ji D, Ji YJ, Duan XZ, et al. Prevalence of psychological symptoms among Ebola survivors and healthcare workers during the 2014-2015 Ebola outbreak in Sierra Leone: A cross-sectional study. *Oncotarget* 2017;8(8):12784-91. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14498>
5. Norful AA, Rosenfeld A, Schroeder K, et al. Primary drivers and psychological manifestations of stress in frontline healthcare workforce during the initial COVID-19 outbreak in the United States. *Gen Hosp Psychiatry* 2021;69:20-6. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2021.01.001>