

ISBN: 978-605-68474-6-2 (2.c)
978-605-68474-5-5 (Tk)



Erken Kariyer Görev Grubu COVID-19 Makale Özetleri- Cilt II



Haziran, 2020

ISBN: 978-605-68474-6-2 (2.c)

978-605-68474-5-5 (Tk)

Türk Toraks Derneği
COVID-19 E-Kitapları Serisi

Erken Kariyer Görev Grubu
COVID-19
Makale Özetleri- Cilt II

Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi,
COVID-19 pandemisi sırasında Türk Toraks Derneği Merkez Yönetim Kurulu'nun
koordinasyonunda
ilgili Çalışma Grupları ve Görev Grupları tarafından hazırlanan,
ayrıca konuyla ilgili üyelerinin katkı sunduğu,
dizgisinin dernek tarafından yapıldığı e-kitaplardan oluşmaktadır.

Türk Toraks Derneği, bu e-kitaplarla üyelerine ve meslektaşlarına
bilimsel yazında yer almış makalelerin özetlenerek bir arada sunulmasını,
konuyla ilgili sorulara yanıtlar verilmesini,
pandemi boyunca ele aldığı konuların ve etkinliklerin aktarılmasını, kayıtlanmasını amaçlamaktadır.

TTD MYK Toraks Kitapları Koordinatörü
Prof. Dr. Oya İtil
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

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

Kaynak göstermek için: COVID-19 Makale Özetleri (Cilt II), Türk Toraks Derneği Erken Kariyer
Görev Grubu, Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi, Haziran 2020

Değerli okurlarımız,

Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu üyelerimizin muazzam heyecan ve coşkulu ekip ruhu ile yola çıktığı COVID-19 konulu makale özetlerinin ikinci sayısının 41 özet ile okuyucularına hazır olduğunu duyurmaktan mutluluk duyuyoruz. Bu güzel eserin hazırlanmasında bizlere desteğini esirge-meyen, her daim yanımızda olan Göksel Altınışık Ergur hocamıza teşekkürü borç biliriz.

İlk cildin yoğun ilgi görmesi ve olumlu geri dönüşler almamız üzerine daha da motive olan grup üyele-rimizin hızına yetişmekte zorlandık ve gelen özetlerin revizyonu için kendini bu göreve adanmış üyeleri-mizden oluşan bir ekip kurduk. Revizyon ekibimizin bitmeyen enerjileri ve özverili çalışmaları takdire şayandır. Başta Fatma Tokgöz Akyl olmak üzere tüm revizyon ekibimize şükranlarımızı sunarız. Öte yandan görev grubumuzun adını layığıyla temsil edebilmek uğruna bu hassasiyetimize saygı duyan ve revizyon sonuçlarına göre özetlerini yeniden düzenleyen tüm yazarlarımıza da çok teşekkür ederiz.

COVID-19 pandemisinde öğrendiğimiz bir kenarda bekleyip seyirci olmak değil, sürecin içinde aktif roller üstlenmektir esas bizleri umutsuzluktan, tükenmekten kurtaracak olanın. Grubumuzun sahada da ön saflarda pandemi ile mücadele eden dinamik üyelerden oluşması sebebiyle bu cildin kapak say-fası üyelerimizin maskeli, kişisel koruyucu ekipmanları ile görev başlarında çekilmiş fotoğraflardan oluşmaktadır.

Kapak sayfamızın tasarımı sevgili Feride Marım'a aittir ve grup üyelerince düzenlenmiştir; 'Toraks'ın Doğan Güneşi' konsept adı ile..

Bu süreçte grup üyelerimizi yakından tanımak, farklı yönlerini keşfetmek bize en büyük kazanım ve hediye olmuştur. Birlikte ürettiğimiz özgün projelerle yolumuzda ilerlemeye devam ediyoruz, çünkü çok çok iyi anladık; ancak birlikten kuvvetin doğduğunu....

EKGG adına,
Dilek Karadoğan

Özetlerin düzenlenmesinde görev alan EKGG üyeleri:

Fatma Tokgöz Akyıl

Canan Gündüz Gürkan

Feride Marım

Aycan Yüksel

Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu

Nagehan Emiralioğlu

Hüseyin Arıkan

İrem Şerifoğlu

Zehra Nur Töreyn

Dilek Karadoğan

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| ÖZ SÖZ..... | 3 |
| İndeks..... | 6-7 |
| 1.SARS-CoV-2'nin Proksimal Kökeni | 9 |
| 2.Biyolojik Bir Hücre Perspektifinden COVID-19'un Patogenezi | 11 |
| 3.COVID-19 Pnömonisinde Klinik Seyir ve İmmünite Durumu | 13 |
| 4.SARS-CoV-2 ile İlişkili Lenfopeni | 14 |
| 5.COVID-19: Hemoglobinin 1-Beta Zincirine Saldırıp Porfirini Ele Geçirerek İnsan Hem Metabolizmasını İnhibe Eder | 16 |
| 6.SARS-COV-2'de RT-PCR Yalancı Negatiflik Oranının Tahmini | 19 |
| 7.COVID-19'da Pulmoner ve Kardiak Patoloji: New Orleans'dan Otopsi Sonuçları | 20 |
| 8.Farklı Klinik Ağırlık Dereceleri ile COVID-19: Klinik Özelliklere Yönelik Çok Merkezli Bir Çalışma | 23 |
| 9.Hubei Dışında ve Bölgesinde Hastanede Tedavi Alan COVID-19 Hastaların Klinik Özellikleri ve Sonuçları: Çin Ulusal Analizi..... | 25 |
| 10.COVID-19 Hastalığından Ölen 113 Hastanın Klinik Özellikleri: Retrospektif Çalışma..... | 26 |
| 11.COVID-19 Pnömonili Hastalarda Mortalite Belirleyicileri: Prospektif Kohort Bir Çalışma | 28 |
| 12.Ağır Koronavirüs Pnömonisinde Venöz Tromboemboli Prevalansı | 29 |
| 13.COVID-19 ve Diğer Koronavirüs Enfeksiyonlarında Nörolojik Tutulum | 30 |
| 14.COVID-19 Salgını Sırasında Tamamlayıcı Tıp Yaklaşımları | 32 |
| 15.Hastane Başvurusu Sonrası COVID-19'lu Hastada Kardiyopulmoner Resüsitasyon..... | 33 |
| 16.Klorokinin Koronavirüse Karşı Antiviral Etkileri Hakkında Yeni Bilgiler: COVID-19 İçin Ne Beklenir?..... | 34 |
| 17.Kritik Hastalığı Olan 5 COVID-19'lu Hastanın Konvalesan Plazma İle Tedavisi | 36 |
| 18.Konvalesan Plazma Tedavisinin Ağır COVID-19 Hastalarında Etkinliği | 37 |
| 19.Yaygın COVID-19 Pnömonisi Olan Vakaların Tedavisinde Hiperbarik Oksijen tedavisinin (HBOT) Yeri ve Kanıt Raporu Amerikan Deniz Donanması Tıp Uzmanlığı Merkezi Program Ekibi | 39 |
| 20.TMPRSS2 ve COVID-19: Rastlantı mı Fırsat mı? | 40 |
| 21.FDA Onaylı İlaç İvermektinin SARS-CO2 Replikasyonunun İn Vitro İnhibisyonundaki Rolü..... | 41 |
| 22.Metronidazol; COVID-19 Tedavi Rejiminde Olası bir Tedavi | 42 |
| 23.TRAUMADORNASE Protokolü: Ventilatöre Bağlı Orta-İleri Hipoksemisi Olan Travma Hastalarında Dornaz-alfa Aerosolü Klinik Çalışması | 43 |
| 24.Koronavirüsün Fizyolojik Prensiplere Dayalı Solunumsal Yönetimi | 45 |
| 25.COVID-19 Tanılı Hastaların Yoğun Bakım ve Ara Yoğun Bakım Ünitelerine Kabulü için Öneriler | 46 |
| 26.Çin, Wuhan'da COVID-19 Pnömonili 109 Ölüm Vakasının Hastane ve Yoğun Bakım Takipleri | 47 |
| 27.COVID-19'da Böbrek Tutulumu ve Ekstrakorporeal Tedaviye Akılcı Yaklaşım | 49 |
| 28.COVID-19 Hızlı Kılavuzu: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Olan Hastaların Toplum Temelli Bakımı | 51 |
| 29.İngiliz Toraks Derneği'nin COVID-19 Pandemisinde İnterstisyel Akciğer Hastalarının Yönetimi İçin Önerileri | 52 |
| 30.Erişkin COVID-19 (kesin veya şüpheli) Hastalarında Non-invaziv Solunum Desteğinin Rolü ve Kullanımı İçin Kılavuz | 532 |
| 31.Covid-19 İle Enfekte Hastalarda Alerjik Rinitte Nazal Kortikosteroidler: ARIA- EAACI Bildirisi..... | 54 |
| 32.Doğum için Hastaneye Başvuran Kadınlarda SARS-CoV-2 için Evrensel Tarama | 55 |
| 33.Gebelikte Yeni Koronavirüs Hastalığının (COVID-19) Riskleri; Geleneksel Bir Derleme | 56 |
| 34.Kistik Fibrozis Hastalarında COVID-19 Rehberi | 57 |
| 35.COVID-19 Torasik Maligniteleri için Operasyon Triyaj Kılavuzu: Toraks Cerrahisi Araştırma Ağı Sonuçlarından Bir Konsensüs Bildirimi | 60 |
| 36.COVID-19 Enfeksiyonunun Kuluçka Döneminde Ameliyat Olan Hastaların Klinik Özellikleri ve Sonuçları | 61 |
| 37.Çocuklarda Koronavirüs Hastalığı- ABD Verileri (12 Şubat-2 Nisan 2020) | 63 |
| 38.Çocuklarda COVID-19 ve Değişen İnflamatuvar Yanıtlar | 64 |
| 39.COVID-19 Salgını Sırasında Çocuklardaki Davranışsal ve Duygusal Bozukluklar | 65 |
| 40.COVID-19 Salgını Sırasında Sağlık Çalışanlarında Kaygı Nedenlerinin Anlaşılması ve Ele Alınması | 67 |
| 41.Çin'de COVID-19 Bulaşımın Sıcaklık veya UV Radyasyon ile İlişkisi Yok | 69 |
| SON SÖZ..... | 70 |

İNDEKS

Anahtar Kelimeler

Sayfa No

| | |
|---|------------------------|
| ACE, ACE 2, ACE inhibitörleri | 9, 11, 23, 30, 40, 64 |
| Albumin | 16, 23, 49 |
| Akut böbrek yetmezliği/hasarı | 27, 37, 49 |
| Alerjik rinit | 54 |
| ALT, AST | 23, 26, 47 |
| Anozmi | 30, 54 |
| ARDS | 11, 37, 49, 64 |
| Akciğer kanseri | 39, 60 |
| APACHE II | 47 |
| Asemptomatik/ presemptomatik dönem | 11, 19, 36, 54, 61 |
| BNP | 23, 26, 28, 47 |
| Cinsiyet farkları | 28, 40 |
| Cerrahi işlemler | 60, 61 |
| CRP | 13, 16, 26, 32, 36, 42 |
| CXCL9/CXCL10 | 11, 32 |
| Çinko | 32 |
| DAMPs | 43 |
| Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) | 29 |
| d-dimer | 13, 26, 29 |
| Doğum | 55, 56 |
| Dornaz alfa | 43 |
| ECMO | 49 |
| Gebelik | 55, 56 |
| Hava sıcaklığı | 69 |
| Hemoglobin | 16, 23, 47 |
| IFN-alfa | 15, 42 |
| IgG, IgM | 12, 23, 26, 36 |
| İL-6, İL-8, diğer İL'ler | 13, 15, 42 |
| İnterstisyel akciğer hastalığı | 52 |
| İvermektin | 41 |
| IVIG | 27, 47 |
| Kamostat | 40 |
| Kara mürver | 32 |
| Kardiyak hasar | 26 |
| Kistik fibrozis | 43, 57 |
| Klorokin, hidroksiklorokin | 16, 23, 34, 64 |
| KOAH | 51 |
| Komorbid hastalıklar | 23, 25, 27, 28 |
| Komplemanlar | 13, 26 |
| Konvalesan plazma | 36, 37 |
| Kortikosteroid (oral/IV/nazal) | 36, 37, 47, 51, 52, 53 |
| Lenfosit, lenfopeni | 13, 15, 23, 28, 29, 42 |
| Mekanik ventilasyon (invaziv/Non-invaziv) | 26, 46, 49, 53 |
| Melatonin | 32 |
| Metronidazol | 42 |
| MEWS skoru | 46 |
| Miyokardit | 20 |
| Mortalite | 25, 26, 28, 40, 47, 61 |
| MuLBSTA skoru | 23 |
| NETosis | 43 |
| Nörolojik tutulum | 30 |
| Oksijenizasyon | 36, 39, 45, 46 |
| ORF proteinleri | 16, 41 |
| Otopsi | 20 |
| Hiperbarik Oksijen Tedavisi | 39 |
| PARP | 15 |
| Pediyatri | 63, 64, 65 |

İNDEKS (Devamı)

Anahtar Kelimeler

Sayfa No

| | |
|-----------------------|------------------------|
| Porfirin | 16 |
| Prokalsitonin | 13, 23, 26, 28, 36 |
| Radyolojik bulgular | 24, 25, 26, 36 |
| Resüsitasyon | 33 |
| RBD | 9 |
| RT-PCR | 11, 19 |
| Sağlık çalışanları | 51, 67 |
| Sitokin fırtınası | 15, 26, 30, 32, 49, 64 |
| SOFA skoru | 36, 47 |
| Spike (S) protein | 9 |
| TMPRSS2 | 40 |
| Trombüs, tromboemboli | 20, 29 |
| Troponin | 23, 26, 28, 47 |
| UV | 69 |
| Vitaminler | 32, 57 |

SARS-CoV-2
ve
COVID-19 Patogenezi

SARS-CoV-2'nin Proksimal Kökeni

Özetleyen: Öğretim Görevlisi Selman Çelik (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

Özet: Editörial niteliğinde olan bu yazıda; SARS-CoV-2'nin genomu ve önemli özellikleri tartışılmıştır. Çalışmanın analizlerine göre SARS-CoV-2'nin bir laboratuvar ürünü veya kasıtlı manipüle edilen bir virüs olmadığı vurgulanmaktadır. SARS-CoV-2'nin genomik özelliklerinde şunlar dikkat çekmektedir; 1) SARS-CoV-2, insan reseptörü ACE2'ye bağlanmak için optimize edilmiş gibi görünmesi, 2) SARSCoV-2'nin başak (spike) proteininin fonksiyonel bir polibazik (furin) olması ve S1 – S2 bölünme sırasında 12 nükleotide bağlanması. SARS-CoV-2'nin reseptör bağlanmadaki mutasyonları: Spike proteindeki reseptör bağlanma domaini (RBD) koronavirüs genomunun en değişken bölümüdür. 6 RDB aminoasitinin ACE2'ye bağlanmada kritik rolde olduğu belirtilmiştir. Bunların 5'i SARS-CoV-2 ile SARS-CoV arasında farklılık gösterdiği Şekil 1 üzerinde gösterilmiştir. Yapısal çalışmaların ve biyokimyasal deneylerin temeline göre, SARS-CoV-2'nin insanlar, yaban gelinciği, kediler ve diğer türlerde bulunan ACE2 reseptörüne yüksek oranda bağlanan RBD'ye sahip olduğunu destekler yöndedir. ACE2'ye büyük olasılıkla bir başka optimal bağlanmaya izin veren insan veya insan benzeri bir ACE2 üzerindeki doğal seçilimin sonucudur. Bu, SARS-CoV-2'nin amaçlı manipülasyonun ürünü olmadığını gösteren güçlü bir kanıttır (Şekil 1). Polibazik furin bölünme bölgesi ve O-bağlı glikanlar: İkinci önemli SARS-CoV-2'nin özelliği, çok temelli bölünme bölgesi olan başaktaki (spike) iki alt birim S1 ve S2'nin varlığıdır. Bu özellik etkili bir bölünme sağlayarak konakçının belirlenmesinde ve viral bulaşıcılıkta önemli bir rol oynar. HKU1 (soy A) dahil olmak üzere diğer insan betacoronavirüs, polibazik bölünmelere ve O bağlantılı glikanlara sahip olmasına rağmen, "soy B" betacoronavirüsde polibazik bölünme gözlemlenmemiştir (Şekil.1). Genetik varyasyon seviyesi göz önüne alındığında başakta, kısmi veya tam polibazik bölünme bölgelerine sahip SARS-CoV-2 benzeri virüslerin diğer türlerde bulunması muhtemeldir. SARS-CoV-2'deki polibazik bölünme bölgesinin fonksiyonel sonucu bilinmemektedir ve hayvan modellerinin patogenezinde bulaşıcılık üzerindeki etkisini belirlemek önemlidir. SARS-Cov-2 Köken Teorileri: SARS-CoV-2'nin RBD'si insan ACE2'sine bağlanmak için optimize edilmiştir. Ayrıca, genetik manipülasyon yapılmıştır, birkaç ters genetik sistemden biri beta coronavirüsler için kullanılabilir muhtemelen kullanılmış. Ancak genetik veriler kuşkusuz SARS-CoV-2'nin daha önce elde edilmediğini göstermektedir. Bunun yerine, SARS-CoV-2'nin kökenini mantıklı bir şekilde açıklayabilecek iki senaryo: (i) zoonotik transferden önce, doğal seleksiyonla bir hayvan konak seçimi ve (ii) zoonotik transferi takiben insanlarda doğal seleksiyon. Ayrıca geçiş sırasında seçimin SARS-CoV-2'yi artırıp artırmadığı da tartışılmaktadır. Zoonotik transferden önce bir hayvan konakta doğal seleksiyon: SARS-CoV-2'nin SARS-CoV benzeri koronavirüslerle yarıya benzerliği göz önüne alındığında, yarasaların rezervuar konakçısı olarak hizmet etmesi muhtemeldir.

Bu, insan hücrelerine bağlanmak için optimize edilmiş SARS-CoV-2 başak proteininin doğal seçilimin sonucu olduğunu açıkça göstermektedir. Mutasyonlar, eklemeler ve silmeler koronavirüslerin S1 – S2 bağlantısının yakınında meydana gelebilir, bu da polibazik benzeri ACE2'ye bölünme bölgesinin doğal bir evrimsel süreçle ortaya çıkmasına neden olabilir. Zoonotik transferi takiben insanlarda doğal seleksiyon: Şimdiye kadar ortaya çıkan tüm SARS-CoV-2 genomları, aynı genomik özelliklere sahiptir ve bu nedenle de bunlara sahip olan ortak bir kökenden üremektedir.

SARS-CoV-2'ye çok benzeyen bir RBD'nin pangolinlerinde bulunması, bunun içinde insana geçiş yapan virüsün bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu sırada meydana gelen polibazik bölünme bölgesinin yerleştirilmesini bırakır, mutasyona uğrayarak insandan insana bulaşır. İnsan örnekleri üzerinde yapılan çalışmalarda şifreli bir yayılmanın olduğunu göstermektedir. Retrospektif yapılan serolojik çalışmalar da bu konuda bilgilendirici olabilir. Geçiş sırasında seçim: Teorik olarak, SARS-CoV çalışmalarında gözlemlendiği gibi, SARS-CoV-2'nin geçişi ve adaptasyon sırasında, RBD hücre kültüründe mutasyon edinilmiş.

Sonuç olarak; global COVID-19'un halk sağlığı acil durumu olması sebebiyle pandeminin kökeninin merak edip incelemek önem taşımaktadır. Bir hayvan virüsünün nasıl tür sınırlarını geçip, çok hızlı bir şekilde insanlara bulaştığını anlamak, gelecekteki zoonotik olayların önlenmesi açısından önemlidir. Burada açıklanan genomik özellikler bulaşıcılığı ve SARS-CoV-2'nin insanlarda geçişini kısmen açıklayabilir. Her ne kadar kanıtlar SARS-CoV-2 kasıtlı olarak manipüle edilmediğini gösterse de bunu şuan kanıtlamak veya köken teorilerini çürütmek imkansızdır. Ancak, gözlemlerimize göre SARS-CoV-2 özellikleri optimize edilmiştir.

Kristian G. Andersen, Andrew Rambaut, W. Ian Lipkin, Edward C. Holmes and Robert F. Garry.
The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

Biyolojik Bir Hücre Perspektifinden COVID-19'un Patogenezi

Özetleyen: Öğretim Görevlisi Selma ÇELİK (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

Özet: COVID-19 hastalığının mortalitesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olsa da, patobiyolojisi ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Hücresel bir biyoloji perspektifi, araştırma sorularını çerçevelemek, ilişkili solunum yolları alanlarına odaklanarak klinik seyri açıklayabilmek için yararlıdır. COVID-19 hastalığının farklı klinik evrelerine karşılık gelen fazlar üç aşamada incelenebilir:

Aşama # 1: Asemptomatik durum (İlk 1-2 günlük enfeksiyon): Solunum yolu ile alınan virüs burun boşluğundaki epitel hücrelerine bağlanır ve çoğalmaya başlar. ACE2, SARS-CoV2 ve SARS-CoV için ana reseptördür. İn vitro çalışmalar, siliyer hücrelerin iletici hava yollarında ilk enfekte olan hücreler olduğunu göstermiştir. Virüs lokal olarak yayılmaktadır, ancak doğal bağışıklık yanıtı sınırlıdır. Viral yük düşük olsa da, bu bireyler bulaşıcıdır. Bu aşamada virüs, nazal sürüntülerde tespit edilebilir ve nazal sürüntüler boğaz sürüntülerinden daha hassastır. Viral RNA'nın RT-PCR değeri; viral yükü, viral enfektivite ve hastalığın klinik seyir tahmininde yararlı olabilir; bu yolla süper bulaşıcıların tespit edilmesi sağlanabilir. RT-PCR değerlerinin bu şekilde bir fayda sağlayabilmesi için, numune toplama prosedürünün de standardize edilmesi gerekir.

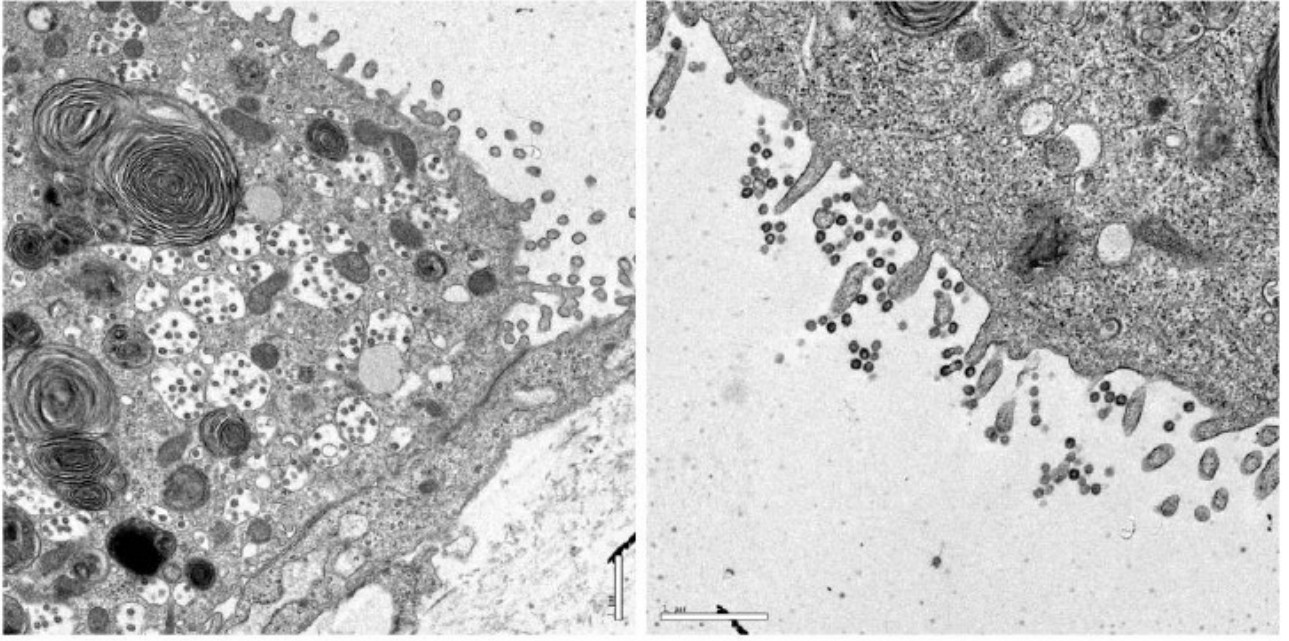
Aşama # 2: Üst hava yolu ve iletici hava yolu yanıtı (Sonraki birkaç gün): Virüs, solunum yolları boyunca çoğalarak ilerler. Bu esnada, doğal bağışıklık tetiklenir. Nazal sürüntü veya balgam örnekleri, virüsü ve doğal bağışıklık belirteçlerini saptayabilir. Bu aşamada COVID-19 hastalığının klinik belirtileri ortaya çıkar. CXCL10 seviyesi (veya başka bir doğal yanıt sitokini) klinik seyri öngörebilir. Enfekte epitel hücreleri, beta ve lambda interferonların ana kaynağıdır. CXCL10; hem SARS-CoV hem de influenzaya karşı oluşan, alveolar tip II hücre yanıtında mükemmel bir sinyal-gürültü oranı bulunan, interferon duyarlı bir gen dir ve SARS için de bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Konakçının doğal bağışıklık yanıtının tespiti, hastalığın seyri ve izlem ihtiyacı açısından bilgi sağlayabilir. Enfekte hastaların yaklaşık % 80'inde hastalık hafif seyredir, çoğunlukla üst ve iletici hava yollarında sınırlandırılır. Bu hastalar konservatif semptomatik tedavi ile evde izlenebilir.

Aşama # 3 Hipoksi, buzlu cam infiltrasyonları ve ARDS'ye ilerleme: Enfekte hastaların yaklaşık % 20'si evre 3 aşamasına ilerleyerek pulmoner infiltrasyonlar geliştirir. Bu aşamada, virüs akciğerin gaz değişim birimlerine ulaşarak alveolar tip II hücreleri enfekte eder. Hem SARS-CoV, hem de influenza, tip I hücrelerden ziyade tip II alveolar hücreleri enfekte eder. Enfekte alveolar üniteler, yoğunlukla periferik ve subplevral alanda yoğunlaşır. SARS-CoV, tip II hücrelerin içinde çoğalır. Çok sayıda viral partikül salınarak hücrelerin apoptoza uğramasına neden olur (Şekil 1). Açığa çıkan viral partiküller, komşu tip II hücreleri enfekte eder ve adeta kendi kendini kopyalayan bir pulmoner toksin gibi iş görür. Enfekte alanlarda yoğun tip II hücrelerin kaybı, sekonder olarak epitel rejenerasyonunu tetikler. SARS ve COVID-19'un patolojisi fibrinden zengin hiyalin membranlar ve birkaç çok çekirdekli dev hücreler ile karakterize yaygın alveolar hasardır. İyileşme için, edinilmiş güçlü bir doğal bağışıklık yanıtı ve epitel rejenerasyonu gerekir.

Yazarın yorumuna göre, KGF gibi epitelyal büyüme faktörlerinin uygulanması; daha fazla ACE2 ifade eden hücrelerin üretilmesine dolayısıyla viral yükü artmasına yol açabileceği için zararlı olabilir. Yaşlı bireyler, bağışıklık yanıtının ve hasarlı epiteli onarma yeteneklerinin azalması nedeniyle özellikle risk altındadır. Yaşlılarda mukosilyer klirensin azalmış olması, virüsün akciğerin gaz değişim ünitelerine daha kolay yayılmasına neden olabilir. COVID-19 patogenezi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bugün için, viral giriş için alternatif reseptörler olup olmadığı bilinmemekte, akciğer hücrelerinin enfeksiyon ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisi hakkında ayrıntılı çalışmalar beklenmektedir. Hava yollarındaki apikal silyalar ve tip II hücreler üzerindeki mikrovillusler, viral girişi kolaylaştırmak için önemli olabilir. Sonuç olarak, iletici hava yollarıyla sınırlı COVID-19 hastalığının seyri hafif olduğunda semptomatik tedavi ile ayaktan izlenebilir. Bununla birlikte, spesifik tedavi beklediğimiz süre içinde, akciğerin gaz değişim ünitelerine ilerlemiş olan COVID-19 hastaları en iyi şekilde desteklenmelidir.

Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. Eur Respir J 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>).



Şekil 1. SARS-CoV ile enfekte olmuş insan alveoler tip II hücreleri. In vitro ortamda kültürlenmiş tip II alveoler hücreler, sonrasında SARS-CoV ile enfekte edilmiştir. Viral partiküller, tip II hücrelerde (sol panel) ve apikal mikrovillus (sağ panel) boyunca çift membran veziküllerinde saptanmıştır.

COVID-19 Pnömonisinde Klinik Seyir ve İmmünite Durumu

Özetleyen: Öğr.Grv.Dr.İlim IRMAK (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Sekreteri)
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.B.D., Ankara, Türkiye

Özet: Yeni tip Coronavirüsün sebep olduğu COVID-19'un klinik prezentasyonu değişken olup yaşlı ve ek hastalığı olan hastalarda azalmış bağışıklıkla ilişkili olarak ağır hastalık riski artar. Bireyin kendi bağışıklık durumu hastalık seyri ve prognoz açısından en önemli faktördür. Klinik durumu ağır hastalarda lenfosit sayılarının belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında immünitinin klinik seyir ve dinamik özellikleri incelenmiş, hastalığın şiddeti ve prognozla ilişkili belirteçler araştırılmıştır. PCR ile doğrulanmış COVID-19 pnömonisi bulunan 204 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çin ulusal rehberlerine göre hastalar klinik durumu ağır olan (n=69) ve klinik durumu ağır olmayan (n=135) olmak üzere iki gruba ayrılarak epidemiyolojik ve klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları karşılaştırılmıştır.

Ağır hasta grubunda, ağır olmayan gruba göre yaş ortalamasının daha yüksek (61 vs. 43 yaş, p=), olduğu, başvuru dispne şikayeti (p<0,001) ek hastalıklardan hipertansiyon (p<0,001), kardiyovasküler hastalık (p=0,04), ve serebral anevrizmanın (p=0,004) ağır hastalarda daha sık olduğu raporlanmıştır. Diğer ek hastalıklar ve başvuru şikayetlerinin sıklıkları benzerdir (p>0,05) ve Ağır hastalarda daha sık multilober (p=0,001) ve bilateral tutulum (p<0,001) saptandı. Bazal laboratuvar değerleri incelendiğinde; ağır hastalarda nötrofilin daha yüksek, lenfosit ve trombosit değerlerinin daha düşük olduğu (tümü için p<0,001), d-dimerin daha yüksek (p=0,01), AST, LDH, CRP ve prokalsitonin değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05).

Humoral bağışıklık belirteçlerinden Ig G ve Kompleman C3 ağır hastalarda daha yüksek; IgM ağır hastalarda daha düşük saptanmıştır. Sitokinlerden IL-4 (p=0,005) ve TNF-a (p=0,004) seviyeleri yine ağır grupta daha yüksek saptanmıştır. Lenfosit alt gruplarından CD3 + T, CD4 + T ve CD8 + T hücreleri, B hücresi (CD19 +) ve NK lenfositlerin ağır hastalarda daha düşük olduğu saptanmıştır (tümü için p<0,001). Ağır grupta T lenfosit dinamik seviyelerin hastalık başlangıcında belirgin düşük olduğu ve 15 günlük tedavi sonrasında yükselerek normal seviyelere ulaştığı görülmüştür. CD3, CD4, CD8 T hücrelerinin COVID-19 hastalık ciddiyeti için yüksek özgüllük ve duyarlılık gösterdiği saptanmıştır (Figure 1).

Sonuç olarak CD3 +, CD4 + ve CD8 + T lenfosit sayılarındaki azalmanın özellikle COVID-19 pnömonili ağır vakalarda hastalık seyri ile korele olduğu; T lenfosit düzeylerinin hastalığın ağırlığı ve prognozu için bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. (Tablo 1)

Tablo 1. Lenfosit alt gruplarından CD3 + T, CD4 + T ve CD8 + T hücreleri, B hücresi (CD19 +) ve NK lenfositlerin ağır hastalarda daha düşük olduğu görülmektedir. Ağır grupta daha yüksek Ig G ve Kompleman C3 ve daha düşük Ig M seviyeleri tespit edilmiştir. IL-4 ve TNF alfa seviyeleri yine ağır grupta daha yüksek saptanmıştır.

| Tablo 1. Hastaların Laboratuvar Bulguları | | | |
|---|----------------------|-------------------|----------|
| Lenfosit alt grupları | Ağır olmayan (n:135) | Ağır (n:69) | P değeri |
| CD3/ μ L | 1066 (804-1321) | 305 (198-525) | <0.001 |
| CD4/ μ L | 645 (461-794) | 184 (103-293) | <0.001 |
| CD8/ μ L | 366 (274-482) | 121 (54-197) | <0.001 |
| CD4/CD8/ μ L | 1.66 (1.37-2.16) | 1.57 (1.10-2.36) | 0.342 |
| CD19/ μ L | 190 (139-268) | 91 (54-139) | <0.001 |
| CD16+56/ μ L | 144 (93-231) | 105 (66-168) | <0.001 |
| Humoral immün fonksiyon | | | |
| IgG,g/L | 11.6 (9.9-13.8) | 13.4 (10.5-16.5) | 0.024 |
| IgM,g/L | 1.11 (0.86-1.38) | 0.94 (0.66-1.22) | 0.009 |
| IgA,g/L | 1.84 (1.45-2.44) | 2.10 (1.43-2.85) | 0.281 |
| IgE,IU/mL | 21.9 (17.3-84.3) | 30.85 (17.3-68.9) | 0.707 |
| Kompleman C3,g/L | 0.82 (0.73-0.96) | 0.91 (0.78-1.00) | 0.045 |
| Kompleman C4,g/L | 0.23 (0.17-0.30) | 0.26 (0.20-0.32) | 0.275 |
| Sitokinler | | | |
| IL-2,pg/ml | 3.55 (3.38-3.65) | 4.06 (3.28-4.09) | 0.249 |
| IL-4,pg/ml | 3.75 (3.70-3.85) | 4.30 (4.01-4.60) | 0.005 |
| IL-5,pg/ml | 2.39 (2.30-3.05) | 2.27 (2.12-2.35) | 0.062 |
| IL-6,pg/ml | 14.0 (7.2-15.3) | 14.3 (7.8-11.6) | 0.953 |
| IL-10,pg/ml | 6.37 (5.71-6.67) | 7.25 (6.20-8.05) | 0.147 |
| TNF,pg/ml | 2.50 (2.44-2.73) | 2.98 (2.63-3.11) | 0.004 |
| γ -interferon,pg/ml | 3.93 (3.51-4.61) | 3.8 (3.8-3.93) | 0.334 |

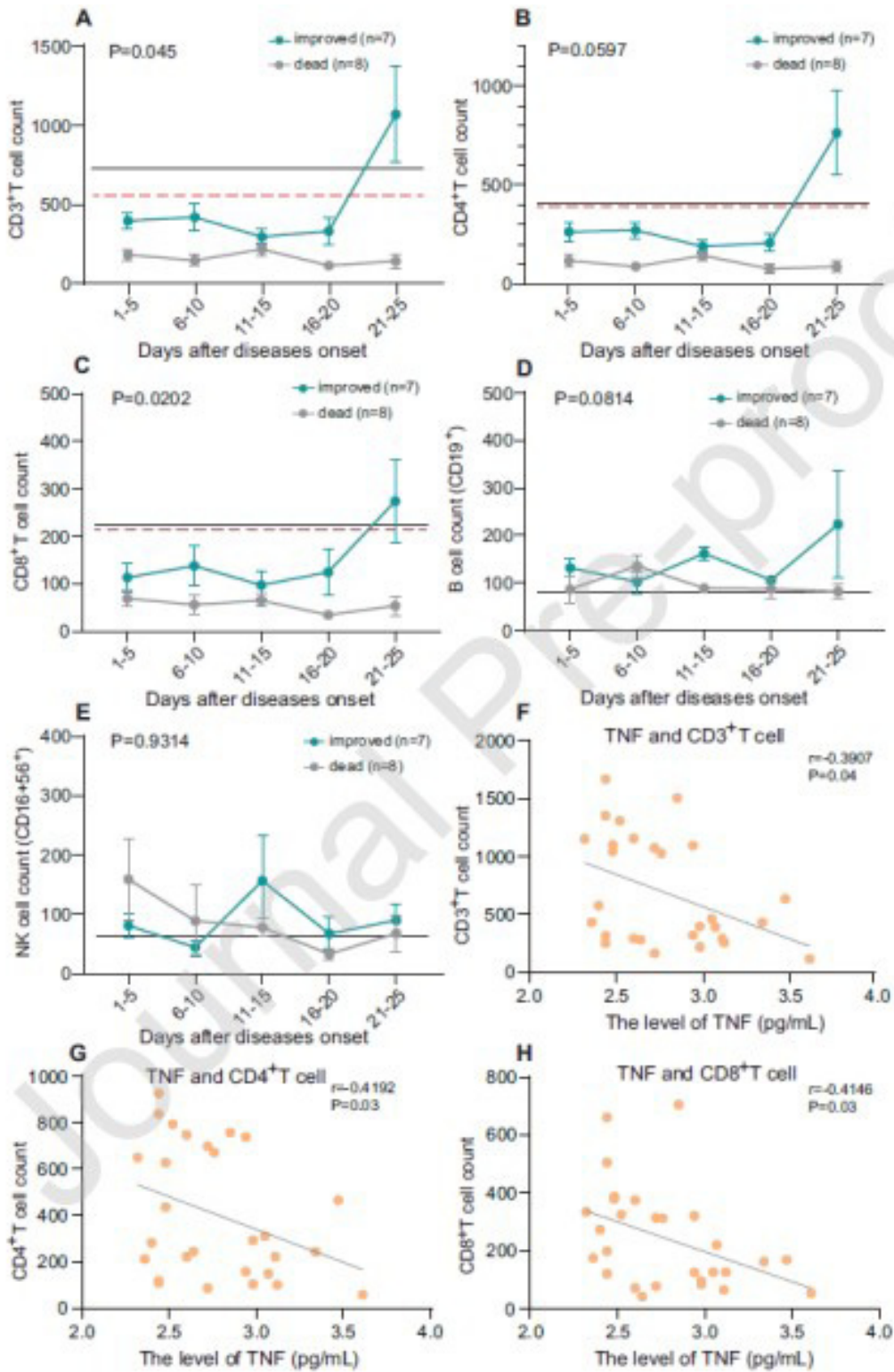


Figure 1. Lenfosit alt gruplarının hastalık başlangıcından itibaren seyri. Hastalık başlangıcında düşük düzeyler göstermekle birlikte tedavi sonrası yükselerek normal seviyelere ulaştığı izlenmektedir.

He R, Lu Z, Zhang L, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia, *J Clin Vir* (2020), In Press, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152870/pdf/main.pdf>

SARS-CoV-2 ile ilişkili lenfopeni

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Dorina Esendağlı, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Başkent Üniversitesi Hastanesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara.

Özet: Korona virüsler insandan insana bulaşarak grip benzeri semptomlardan ARDS'ye kadar giden birçok solunumsal hastalıklara yol açar ve yüksek mortalite ile seyrederler. COVID-19 hastalarında görülen yaygın akciğer hasarı viral yük, monositlerin artışı, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu, pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin artışına ek olarak periferik T hücrelerinin düşüşüne bağlanmıştır. Hem virüsün sitopatik etkisinden hem de immün sistemin yanıtlarının bozulmasından dolayı doku hasarı meydana gelir. Doğal immün sistem virüs-hücre etkileşimini takiben ilk savunmayı oluşturan aracılığı ile yapılan bir post-translasyonel modifikasyondur ve doğal immün sistemin antiviral yanıtlarında önemli rolü vardır. PARP-1 hücrel metabolik stresin (oksidatif stres dahil) algılanması, DNA tamiri ve patojen kaynaklı enfeksiyonlarda hücrelerin aktivasyonuna ve kaderine karar vermektedir. NAD+ seviyesi, enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve redoks homeostazının korunması için kritiktir. Viral enfeksiyon nedeniyle oluşan yoğun DNA hasarını takiben PARP hiperaktif olur, hücrel NAD'lar hızla tükenir ve ATP üretimi azalarak hücre ölümü meydana gelir. Adaptif immün sistem virüslere karşı daha spesifik ve güçlü immün yanıt sağlar. Sitotoksik T hücreler (CTL) intraselüler yerleşen patojenleri hedefler, enfekte olan hücreleri öldürür ve antiviral faktörler salgılar. COVID-19 hastalarında ilginç bir şekilde T hücrelerin artması beklenirken tam tersi hem CD4 hem CD8 T lenfositlerin hızla azaldığı gösterilmiştir. Bir çalışmada T hücrelerin azaldığı fakat HLA-DR ve CD38 yüzey markerlerin yüksek oranda bulunduğu ve geriye kalan bu lenfositlerin hiperaktif olduklarını işaret etmiştir. Ayrıca T hücrelerin dokularda birikmesi ve hücre ölümünün artmış olması, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda akut lenfosit sayısı düşüşüne sebep olabilir. T lenfositlerdeki periferik lenfopeni nedenini açıklamak için üç olası mekanizma tanımlanmıştır:

- 1) CD38 ekspresyonu: CD38 bir yüzey markerdir ve aynı zamanda transmembran geçişli bir glikoprotein olarak NAD kullanarak ikincil sinyal oluşumunda rol oynar. CD38 arttığında NAD düşer, ATP azalır ve hücrelerin metabolik disregulasyonunu ve viabilitesini etkiler. NAD düzeyinin azalması aynı zamanda pro-inflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen ürünlerinin salgılanmasına ve SIRT-1 inhibisyonu sayesinde makrofaj infiltrasyonunun artışına sebep olur.
- 2) Pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinler: COVID-19 hastalarından elde edilen plazmalarda MCP1, MIP1 α , MIP1 β , IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, IP10, PDGFB basic FGF2, GCSF, GMCSF, IFN γ , TNF α , ve VEGFA sitokinlerin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sitokinler monosit-makrofaj hücreleri akciğere yönlendirerek hiper-inflamasyon ve sitokin fırtınasına, dolayısıyla organ hasarına yol açmaktadır.
- 3) Protein 7a tarafından indüklenmiş apoptoz: T, B lenfositlerde ve makrofajlarda ACE-2 reseptörü bulunmadığı için SARS-CoV-2 'nin bu hücreleri direk enfekte etmemektedir.

Bu durum lenfopeni sebebinin direk viral hasar olmadığını göstermektedir. Viral proteinler arasında SARS-CoV-2 tarafından özel olarak kodlanan yapısal bir protein olan protein 7a, olgun viryonlarla birleşir ve patogeneizde önemli rol oynar. Bu protein apoptozu indükler, hücre döngüsünü durdurur ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini destekler. Protein 7a'nın aşırı ekspresyonu, akciğer, karaciğer ve böbrek dahil olmak üzere çeşitli organlardan türetilen hücre hatlarında kaspaz bağımlı bir yol ile apoptozu indüklediği bulunmuş ve lenfopenide yer alan mekanizmalarından biri olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak bu derlemede SARS-CoV-2'ye karşı doğal ve adaptif immün yanıtlar ve periferik lenfosit alt kümelerinin azalmasında rol oynayan olası mekanizmalar özetlenmiş olup COVID-19 enfeksiyonunun patogenezinden sorumlu moleküler mekanizmaların aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Rahimmanesh I, Kouhpayeh S, Khanahmad H. The Conceptual Framework for SARS-CoV-2 Related Lymphopenia. doi:10.20944/preprints202004.0045.v1 <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0045/v1>

COVID-19: Hemoglobinin 1-beta zincirine saldırıp porfirini el geçirerek insan hem metabolizmasını inhibe eder

Özetleyen: Uzm. Dr. Asena Aydın (TTD Erken Kariyer Görev Grubu üyesi)
Kestel Devlet Hastanesi

Özet: Yeni koronavirus pozitif zincirli bir RNA virüsü olup, yapısal beş proteini: spike proteini(S), zarf proteini(E), membran proteini(M) ve nükleokapsit fosfoproteinidir. Transkripte edilen yapısal olmayan proteinleri ise orf1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF10 ve ORF8'i içerir. Önceki çalışmalarda yeni koronavirusun epitel hücrelere, spike proteinlerinin insan ACE2 reseptörlerine bağlanması yoluyla girdiği gösterilmiştir. Fakat yapısal analizlerde bu bağlanışın SARS'a göre oldukça zayıf olduğu görülmüştür. COVID-19 hastalarının çoğunda, hemoglobin ve nötrofil sayılarının azaldığı; ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, albumin ve laktat dehidrojenaz değerlerinin yükseldiği görülmüştür. Hemoglobinin azalarak, heminin artışı sonucu vücut yüksek oranda demire maruz kalır; oluşan inflamasyon ile CRP ve albumin yükselir. Yüksek oranda demiri tutmak için ferritin miktarı da artar. Bir antimalaryal ilaç olan klorokin fosfatın; malarya ile enfekte eritrositlerde yüksek miktarda klorokin biriktirebildiği görülmüştür. Klorokin, hemoglobin enziminde kayba ve parazitin ölümüne neden olur. Klorokinin yeni koronavirusa etkin olması, koronavirusun anormal hemoglobin mekanizmasına yol açabildiğini düşündürmüştür. Bir diğer detay da klorokinin aynı zamanda porfiriya tedavisinde yaygın kullanılıyor olmasıdır. Eğer virüs proteinleri hemdeki porfirine bağlanabiliyorsa; hem bağlayıcı proteinler ile benzer bağlanabilme özelliğine sahip olmalı, virüs proteinleri ile hem bağlayıcı proteinlerin genetik yapıları da benzer olmalıdır. Biyoinformasyon metotları ile virüs ve porfirininin bağlanması incelenmiştir. MEME'nin çevrimiçi sunucusundan viral yapısal protein ve insan hem bağlayıcı protein genetik yapısı incelenmiştir. Discovery-Studio yüzey glikoproteinleri ile porfirin arasında moleküler bağlanma saptanmıştır. Spike protein ile hem ve porfirinin bağlanması başarısız olmuştur. E2 glikoprotein ve hem bağlanması da başarısız olmuştur. Hem yapısından demir uzaklaştırılıp porfirin haline geldiğinde E2 ile birkaç şekilde bağlanma sağlanmıştır. Bağlanma enerjisi hesaplandığında, yüksek enerji sıkı bağlanma olarak değerlendirilmiştir. Benzer çalışma zarf proteinleri ve nükleokapsit proteinleri ile yapıldığında bağlanma sağlanmıştır. Zarf proteini ile bağlanmanın en zayıf, E2 glikoproteininin bağlanma enerjisi en yüksek bulunmuştur. Hemoksijenaz, hemi oksitleyerek demir iyonundan ayırır. Eğer yapısal proteinler heme saldırıp demiri ayırabiliyor ise hem oksijenaz ile benzer genetik yapılara sahip olabilirler. MEME'nin çevrim içi sunucusunda incelendiğinde, hemoksijenaz proteinleri ile yapısal proteinler arasında ortak genetik yapı bulunamamıştır.

Eğer yapısal olmayan proteinler hemdeki porfirine bağlanabiliyor ise, hem bağlayıcı protein ile benzer bağlanma yetisine sahip olmalıdırlar. Virüsün 6 yapısal olmayan proteinleri ile hem bağlayıcı proteinlerin yapıları karşılaştırıldığında; 5 viral proteinin (orf1ab, ORF3a, ORF7a, ORF8 ve ORF10) hem bağlayıcı protein ile benzer kısımları bulunduğu, birinin (ORF6) benzer olmadığı bulunmuştur. Son olarak yapısal olmayan proteinlerin heme saldırıp demiri porfirinden ayırıp ayırmadığının inceleme sonuçları; ORF10, orf1ab ve ORF3a'nın hemoksijenaz ile benzer genetik kısımları olduğunu göstermiştir. ORF10, orf1ab ve ORF3a'nın heme saldırıp porfirin ve demiri ayırabileceği görülmüştür.

Virüsün yaşaması için çok yüksek miktarda porfirine ihtiyaç vardır. Yeni koronavirus heme saldırır ve porfirini açığa çıkartır. Önceki çalışmalarda ORF1ab, ORF3a ve ORF10'un hem oksijenaz ile benzer bölgelere sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak sadece ORF1ab porfirine bağlanır. Klorokin fosfat viral proteine bağlanmak için porfirin ile yarışır. Klorokinin virüs E2 glikoproteinine bağlanma enerjisinin, E2 glikoproteininin porfirine bağlanma enerjisinin yarısı kadar olduğu saptanmıştır. Virüs E2 glikoproteininin bazı aminoasitlerinin, sadece porfirin ile değil klorokine de bağlandığı görülmüştür. Klorokin ile zarf proteinlerinin bağlanma enerjisi, zarf proteinleri ile porfirinin %4'ü; klorokin fosfat ile nükleokapsit proteinlerinin bağlanma enerjisi nükleokapsit ile porfirinin %1,4'ü kadardır. Klorokin ve orf1ab proteininin bağlanma enerjisi, orf1ab ile porfirinin 8 katı; klorokin ile ORF8 proteininin bağlanma enerjisi, ORF8 ile porfirinin bağlanma enerjisinin %37'si; klorokin ile ORF7a proteininin bağlanma enerjisi, ORF7a proteini ile porfirinin bağlanma enerjisinin 13 katı olarak saptanmıştır. ORF3a, ORF6 ve ORF10 proteinleri ile klorokin bağlanması gösterilememiştir. Klorokin, E2 ve ORF8'in porfirin ile bağlanıp kompleks oluşturmaya bir seviyeye kadar engel olabilir. Klorokin orf1ab, ORF3a ve ORF10'un heme saldırmasına engel olabilir. Favipiravir E2 glikoproteini ve nükleokapside bağlanmadığı; zarf proteinine, ORF7a ve orf1ab'ye bağlanma enerjisinin, porfirine bağlanma enerjisinden yüksek olduğu gözlenmiştir. Zarf proteini ve favipiravirin bağlanma enerjisi, porfirinin 2700 katı olarak saptanmıştır. Zarf proteini, virüsün konak hücreye girişini sağladığından, favipiravir virüsün hücreye girişini önleyebilir. ORF7a ve favipiravirin bağlanma enerjisinin, porfirinin ORF7a'ya bağlanma enerjisinin 450 katı olması, yapısal olmayan proteinlerin porfirine bağlanmasını önleyebilir. Orf1ab'nin favipiravire bağ-

lanma enerjisi porfirine bağlanma enerjisinin 1,8 katıdır. Bu da favipiravirin virüsün yapısal olmayan proteinlerinin heme saldırmasına engel olabileceğini gösterir.

Güncel teoriye göre yeni koronavirus spike protein ile ACE2 reseptörüne tutunarak fagositoz ile hücre içine girer. Buna göre spike proteiniyle ACE2'nin yüksek bağlanma kapasitesi olması beklenirken, aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Virüsün spike-ACE2 yanı sıra kendi orijinal invazyon paterni de mevcut olabilir. Çalışmaya göre virüs E2 glikoprotein ve zarf proteini porfirine bağlanır. Koronavirüs direkt olarak hücre membranına porfirin aracılığı ile girer ve güçlü bir enfeksiyon oluşturur. Klorokin E2 glikoprotein ile porfirinin bağlanmasını bir düzeye kadar engelleyebilir. E2 glikoprotein ile porfirin arasındaki bağlanma tamamen engellenmediği için, pnömoni tamamen engellenemez.

Hemin çoğu serbest olarak değil, hemoglobinin içinde bulunur. Hemoglobin okside ya da deokside halde bulunabilir. Okside hemoglobinin viral proteinlerce saldırıya uğraması, hemoglobinin oksijen taşımamasını azaltır. Deokside hemoglobinin saldırıya uğraması ise karbondioksit ve glukoz taşınmasını azaltır, diyabeti olan hastalarda şeker regülasyonu bozulur. Hiperkapni gelişebilir; karbondioksit ve oksijen değişiminin azalmasıyla inflamasyon artar ve buzlu cam görüntüsü ortaya çıkar. Erkeklerin hemoglobin düzeyinin kadınlardan daha yüksek olması, erkeklerin daha kötü seyirli olmasının nedeni olabilir. Diyabet hastalarında glukolize hemoglobin yüksektir. Yüksek hemoglobin hastalık riskini artırır ancak anormal hemoglobin yapısına sahip kişilerin daha az hasta olduğu ile ilgili kesin bilgi yoktur. İyileşen hastaların hemoglobin düzeyleri bu açıdan incelenmelidir.

Sonuç olarak; bu çalışmada, koronavirüs hastalarındaki hem düzeyindeki düşüklüğünden yola çıkılarak; virüsün direkt insan hemoglobin ile bağlandığı göz önüne alınmıştır. Porfirin hem sentezi için önemli bir materyaldir. Vücutta demir artışının nedeni olarak, virüsün porfirin için demir ile yarışıyor olabileceği düşünülmüştür. Porfiriya hastaları ile sağlıklı bireyler arasında fark olup olmadığı, virüsün bu porfirine tutulup tutunmadığı bilgisi net değildir.

Wenzhong, Liu; Hualan, Li (2020): COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v5>

COVID-19

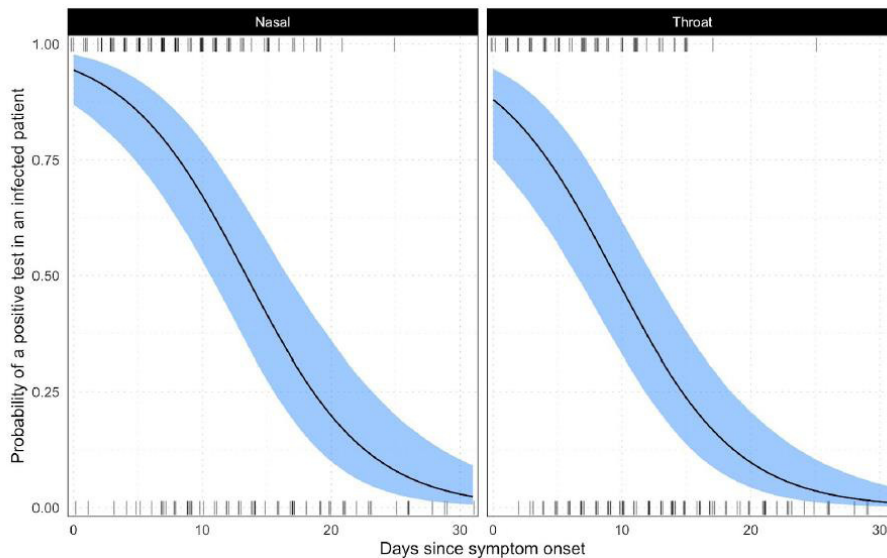
Tanısı

SARS-COV-2'de RT-PCR yalancı negatiflik oranının tahmini

Özetleyen: Uzm. Dr. Canan Gündüz Gürkan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısında sıklıkla kullanılmakta olan ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi, enfekte kişilerin boğaz ve burun sürüntüsündeki virus amplifikasyonu-na dayanmaktadır. SARS-COV-2 enfeksiyonu tanısında yüksek spesifiteye sahip olan RT-PCR testinin enfekte kişilerin bazılarında en az 1 kez yalancı negatiflik göstermiş olması nedeniyle sensitivitesinin yetersiz olduğuna dair görüşler mevcuttur. Literatürde, RT-PCR'ın yalancı negatifliğinin semptom süresi ve sürüntünün alındığı yer ile değişkenlik gösterdiğine dair veriler mevcuttur. Mevcut çalışmada, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısında RT-PCR sensitivitesinin hastalık semptomlarının başlangıcından itibaren geçen süre ve sürüntünün alındığı yer ile olan ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışmaya, birden çok sayıda RT-PCR testi uygulanmış ve en az bir pozitif sonuç elde edilmiş olan SARS-COV-2 ile enfekte hastaların alınması planlanmıştır. Dahil edilme koşullarını sağlayan iki çalışmanın verileri kullanılarak, 30 hastadan alınmış olan 298 sürüntünün (150 burun, 148 boğaz) RT-PCR test sonuçları analiz edilmiştir. R programı mgcv paketi kullanılarak binom dağılımlı genelleştirilmiş toplamsal karma modeli (GAMM) analizi gerçekleştirilmiştir. Akaike ölçütü (AIC) kullanılarak çalışma merkezinin modeli etkilemediği izlenmiş, sürüntü yerinin ve semptomun süresinin yer aldığı model seçilmiştir. Semptom başlar başlamaz alınan boğaz sürüntüsünün pozitif sonuçlanma ihtimali burun sürüntüsüne kıyasla %6.39 oranında daha düşük saptanmıştır (etki büyüklüğü -0.83 CI [-1.39,-0.27]). Nazal sürüntü için pozitif test olasılık yüzdeleri semptom başlangıcında, 10. ve 31. günlerde sırasıyla %94.39 [86.88, 97.73]; %67.15 [53.05, 78.85] ve 2.38% [0.60, 9.13] saptanmıştır. Boğaz sürüntüsü için ise 0. 10. ve 31. günlerdeki pozitif test olasılıkları sırasıyla %88 [75.18, 94.62], %47.11 [32.91, 61.64] ve %1.05 [0.24, 4.44] olarak saptanmıştır (Resim 1). Enfekte kişilerdeki yalancı negatif sonuçların hastalığın ve bulaştırıcılığın kontrolü açısından olumsuz yansımaları kaçınılmazdır. Çalışmada, SARS-COV-2 ile enfekte semptomatik hastalarda yalancı RT-PCR test olasılığı, semptomların başlangıcından itibaren geçen süre ile ilişkili bulunmuştur ve burun sürüntüsünün sensitivitesi daha yüksek olarak saptanmıştır. Diğer yandan, pozitif RT-PCR test sonuçlarına dayanılarak yapılan çalışmalarda yalancı pozitif test sonuçlarının da araştırılması önemli olacaktır. Çalışma sonuçları, hem enfekte ve karantinaya alınması gereken hastaların tanımlanması, hem de iyileşme döneminde olan ancak bulaştırıcılığı devam eden hastaların taburculuğunun planlanması açısından yol göstermektedir. Sonuç olarak, özetlenen çalışmada, semptomlar başlar başlamaz burundan alınan sürüntü örneğinde pozitif RT-PCR test sonucu elde etme olasılığının en yüksek olduğu bildirilmektedir. Birden çok sürüntü örneği almak doğru tanıyı elde etmekte yardımcı olmaktadır. Çalışma verileri literatürle örtüşmekle beraber makalenin hakem tarafından değerlendirilmemiş (not peer-reviewed) olduğunu da göz önünde bulundurarak bulguları daha büyük çalışmalarla teyit etmek doğru olacaktır.

Paul Wikramaratna, Robert S Paton, Mahan Ghafari, José Lourenço. Estimating false-negative detection rate of SARS-CoV-2 by RT-PCR. medRxiv 2020.04.05.20053355 (not-peer reviewed) doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20053355>



Resim 1. Burun ve boğaz sürüntüsünde semptom başlangıcından itibaren geçen zaman ile pozitif test ilişkisi

COVID-19'da Pulmoner ve Kardiak Patoloji: New Orleans'dan Otopsi Sonuçları

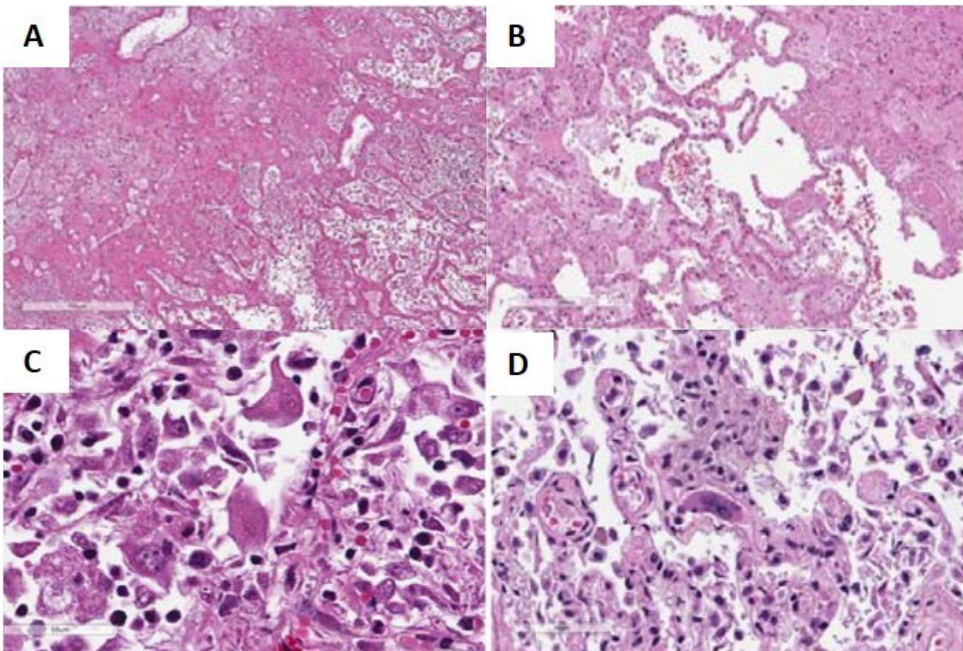
Özetleyen: Öğr. Gör. Dr. Hilal Özakıncı (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD

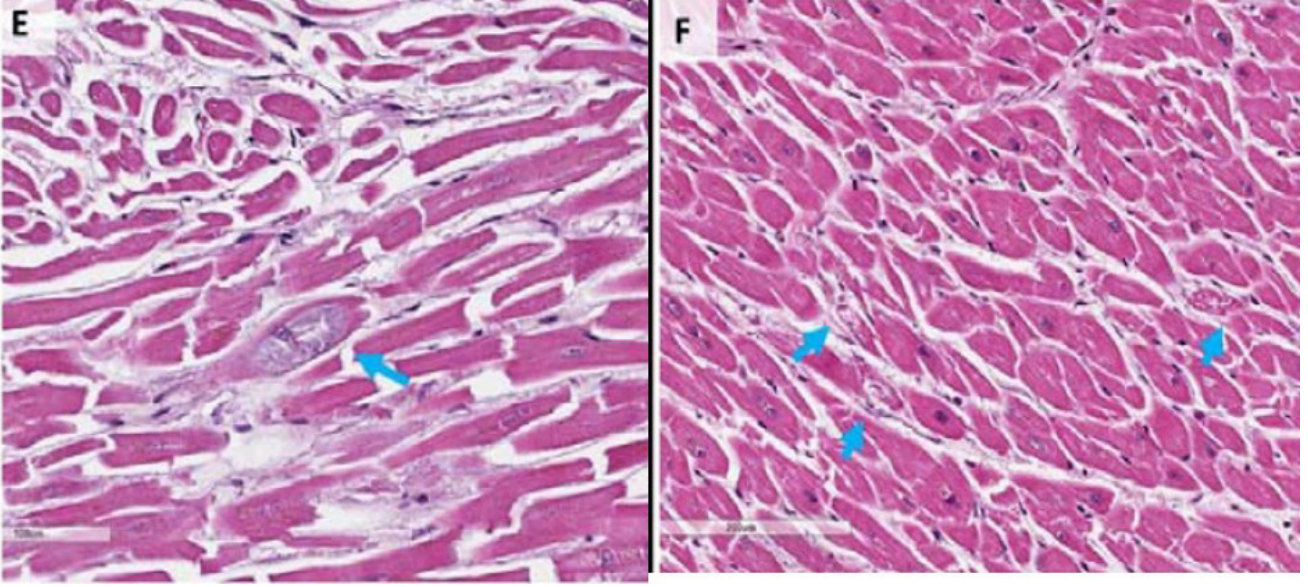
Özet: Bu ön raporda; Amerika Birleşik Devletleri'nde COVID-19 nedeni ile en çok ölüm görülen şehir olan New Orleans'da COVID-19 hastaları için özel olarak oluşturmuş otopsi merkezinde yapılan otopsilerden 4 hastanın akciğer, 3 hastanın kalp bulguları özetlenmiştir.

Hastaların klinik özellikleri: Hastalar afroamerikan olup, yaş aralıkları 44-76'dır. Hastaların hepsi obez ve hipertansif olup, 3'ünde tip 2 diabet, 2'sinde kronik böbrek hastalığı vardır, 1'i metotreksat kullanmaktadır. Hastalar ateş, öksürük ve solunum yetmezliği ile prezente olmuş, radyolojik olarak akciğerlerde bilateral buzlu cam görünümü ve laboratuvar bulgularında ferritin, fibrinojen, PT yüksekliği, nötrofili ve lenfopeni saptanmıştır. Real-time PCR ile COVID-19 tanısı koyulmuştur. Hastalar entübe olarak yoğun bakımda izlenmiş; tüm hastalara antibiyotik (vankomisin, azitromisin, aefepim) ve steroid (dekzametazon) verilmiştir.

Makroskopik bulgular: Akciğerlerde; ağırlık artışı, ödem, kanama (resim A), 3-6 cm çaplı çok sayıda konsolidasyon alanları, küçük trombüs odakları (resim C) tespit edilmiştir. İmmüsuprese hastada kondolidasyonun sadece tek bir odakta izlenmiştir. Kalpte ise; kardiomegali, sağ ventriküler dilatasyon görülmüş (resim B), myokarda kayda değer bulgu saptanmamış, koroner arterlerde patoloji izlenmemiştir. Plevral ve perikardial efüzyon görülmüştür.

Mikroskopik Bulgular: Akciğerlerde; interstisyel, peribronşiyolar ve perivasküler hafif-orta şiddette lenfositik infiltrasyon ve hemoraji görülmüştür. Tip 2 pnömositlerde alveol içine dökülme, sitomegali, nükleol belirginliği gibi virüsün yarattığı hücresel değişiklikler (resim C), viral inklüzyon benzeri küçük veziküller; alveol içinde diffüz alveolar hasarı düşündürülen hyalen membranlar (resim A), fibrin birikimi izlenmiştir. Kapillerler içinde megakaryositlerin artmış olduğu görülmüş (resim D), küçük damarlar ve kapillerlerde fibrin trombüsleri (resim B) dikkati çekmiştir.





Kalpte; bazı myositlerde tek hücre şeklinde nekroz (Resim E, F) ve az sayıda lenfosit görülmüş, aşikar viral sitopatik etki saptanmamıştır. Bu bulguların çok erken bir viral myokarditi destekleyebileceği düşünülmüştür.

Tartışma: Viral enfeksiyonlarda sitokin yolaklarının bozulduğu, H1N1’de trombosit üretiminin arttığı, SARS-CoV’un direk megakaryositleri enfekte ettiği ve trombosit fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir. SARS-CoV2’nin megakaryositleri direk enfekte ettiğine dair veri henüz bulunmasa da, mevcut otop-silerde akciğerde görülen trombüs ve kanamanın, megakaryosit artışı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Hastalarda sekonder bir enfeksiyon etkeni izlenmemiş, bunun hastaların antibiyoterapi almasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Tedavide sadece antiviral ajanların değil, virüsün yol açtığı trombotik ve mik-roanjiyopatik etkileri de tedavi eden ajanların kullanılmasının yararlı olabileceği savunulmuştur.

Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. et al. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. medRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.

COVID-19
Hasta Yönetimi
ve
Güncel Tedavi Yaklaşımları

Farklı Klinik Ağırılık Dereceleri ile COVID-19: Klinik Özelliklere Yönelik Çok Merkezli Bir Çalışma

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan Özçelik (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları ABD

Özet: Daha önce birçok çalışma COVID-19'un klinik özelliklerini ve epidemiyolojisini tanımlamıştır. Bu çalışmalar COVID-19'un insandan insana bulaştığını ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ciddi ve hatta ölümcül akut solunum sıkıntısı sendromu ile sonuçlanabileceğini doğrulamıştır. Bu çalışmalarda, Çin Ulusal COVID-19 rehberi doğrultusunda SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının klinik şiddeti dört ana grupta sınıflandırmıştır:

1) Hafif tip: Klinik semptomlar hafiftir ve anormal radyolojik bulgu yoktur. 2) Orta tip: Toraks bilgisayarlı tomografisinde pnömoni, ateş, öksürük ve diğer belirtiler ile kendini gösterir.

3) Şiddetli tip:

(1) Solunum sıkıntısı, solunum hızı ≥ 30 /dk;

(2) Oda havasında oksijen saturasyonu \leq % 93;

(3) Arteriyel kandaki kısmi oksijen basıncı / inspire edilen oksijenin fraksiyonu ≤ 300 mmHg olan hastalardır.

4) Kritik tip:

(1) Solunum yetmezliği oluşur ve mekanik ventilasyon gereklidir;

(2) Şok oluşur;

(3) Yoğun bakım ünitesi izleme tedavisine ihtiyaç duyan diğer organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmaya tanımlanan dört grubun üçü dahil edilmiş ve dört farklı yaş grubu arasındaki klinik özellikler, laboratuvar incelemeleri, BT görüntüleri ve kullanılan tedaviler karşılaştırılmıştır. Çalışmaya üç şehirden 476 COVID-19 vakası dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortanca değeri 53 (IQR, 40-64) olup, erkek hastalar tüm hastaların % 56.9'unu oluşturmuştur. Hastaların % 89.3'ünde "Wuhan ile ilgili maruziyetler" izlenmiştir. Kritik ve ciddi gruptaki hastaların orta gruptakilerden daha yaşlı olduğu görülmüştür. Kritik gruptaki hastaların CURB-65 skoru diğer gruplardan daha yüksek olmakla birlikte kritik grubun %48.6'sında CURB-65 skoru 0 izlenmiştir. Hastalık semptomlarının başlangıcından tanıya ve hastane yatışına kadar olan günlerin ortanca değerleri sırasıyla 4 (IQR, 2-7) ve 6 (IQR, 4-10) olarak bulunmuştur. Orta gruptaki hastaların MuLBSTA indeksi* diğer gruplara kıyasla daha düşük izlenmiştir. Ateş, öksürük, balgam, kuru öksürük, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizi, kas ağrısı, sindirim şikayetleri ve nörolojik semptomlar arasından ateş (85.9%) ve kuru öksürük (%54.9) en sık izlenen ortak semptom olarak saptanmıştır.

Toplam 203 hastanın komorbiditesi olmakla birlikte, kritik grupta, orta gruba karşılaştırıldığında, komorbidite yüzdesi (% 67.1'e karşı % 37.8, $p < 0.05$) ve hipertansiyonu olan hasta oranı (% 35.7'ye karşı % 20.7, $p < 0.05$) daha yüksek saptanmıştır. Orta grupta, anjiyotensin II reseptör bloker (ARB) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri alan hastaların ciddi ve kritik gruplara göre daha yüksek bir yüzdesi olduğu izlenmiştir.

Laboratuvar bulgularına bakıldığında, C-reaktif protein, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, toplam bilirubin, laktat dehidrojenaz, miyohemoglobin, D-dimer seviyelerinin, şiddetli grup ve kritik grupta orta gruba göre çok daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kritik grupta, yüksek troponin ve serum kreatin kinaz-MB, prokalsitonin ve beyin natriüretik peptid düzeyleri orta gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek sonuçlanmıştır. Lenfosit sayısı, serum albümin, serum kalsiyum gibi diğer indeksler ciddi grupta ve kritik grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Toplam T lenfosit sayısı ve T hücre alt grup değerleri üç grup arasında farklı saptanmıştır. Orta grup ile karşılaştırıldığında, CD 3 sayıları ağır grupta ve kritik grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Kritik grubun CD4 sayıları orta gruptan; kritik ve ciddi grubun CD8 sayıları da orta gruptan daha düşük saptanmıştır. CD3 ve CD4 yüzdeleri genel olarak aynı saptanmıştır. Üç grup arasında IgG ve IgA düzeyleri arasında fark bulunmazken, ciddi ve kritik hastalar arasında IgM düzeyinde azalma eğilimi olduğu görülmüştür. Tedavi: İlk 4 gün içinde 286 (% 60.1) hastaya antiviral tedavi uygulanmıştır.

Kullanılan ilaçlar arasında lopinavir ve tonavir, arbidol, darunavir, corbicostat ve klorokin yer almakta ve çoğu hasta (% 67.0) moksifloksasin, seftriakson ve azitromisin dahil olmak üzere antibakteriyel tedavi aldığı saptanmıştır. 8 (% 1.7) hastaya antifungal tedavi uygulanmıştır. Orta ve şiddetli gruplarda, antibiyotik veya kortikosteroid verilen hastaların hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Kritik grupta ilk 4 gün içinde erken antiviral tedavi verilmesi ve hastanede yatış süresi boyunca

kortikosteroid verilmemesi iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Orta derece hasta grubunda yalnızca nazal kanülle oksijen tedavisi verilmiş veya hiç oksijen desteği verilmemiştir. Şiddetli grupta %44.4 hastaya yüksek akım oksijen tedavisi verilmiştir. Kritik grupta ise %5.7 hastaya ECMO kullanılmış %55.7'si ise mekanik ventilasyon ile takip edilmiştir. Tedavi sonuçları: Hastaların %84.7 taburcu edilmiş, %8'i exitus olmuş, %4.2'si hala hastanede yatmakta ve diğer hastalar başka hastanelere sevk edildiği için takip edilememiştir. Kritik hastaların, ciddi veya orta derecede hastalığı olan hastalara göre daha yüksek bakteriyel koenfeksiyon sıklığı ve daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. 75 yaş üstü olmak (hazard ratio, 6.07; 95% CI, 1.65-22.35; p=0.007), kreatin kinaz (1.01; 1.01-1.02; p=0.032), laktat dehidrojenaz (1.002; 1-1.004; p=0.044) daha yüksek hastane içi mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.

Radyolojik görüntüler incelendiğinde kritik gruptaki hastaların tomografilerinde birden fazla lob tutulumu izlenmiştir ve plevral efüzyon görülme oranı daha fazla bulunmuştur (18% vs 3.1%, p<0.05). Hafif hastalarda daha çok buzlu cam görüntüleri izlenirken orta ve ağır gruplarda konsolidasyon ve lineer opasiteler izlenmiştir. Hastalar dört yaş gurubuna bölünerek değerlendirildiğinde [45 (n=118) 45-64 (n=240) 65-74 (n=84) ≥75 (n=34)]; ≥75 yaş grubu daha yüksek oranda morbidite, mortalite ve kritik hastalık yüzdesi bulunmuştur. Dört yaş grubunda sigara içme öyküsünde anlamlı bir fark görülmüştür (p = 0.014). <45 yaş grubunda, hastalar daha yüksek lenfosit sayısı ve IgM düzeylerine sahipken, daha az hasta azalmış lenfosit sayısı saptanmıştır. Yaş gruplarında bilateral akciğer tutulumu, tutulan akciğer lob sayısı ve BT'de konsolidasyon, lineer opasite ve plevral efüzyon varlığı anlamlı olarak farklı bulunmuştur (p <0.001).

Sonuç olarak, bu çok merkezli retrospektif çalışma, ciddi ve kritik hastaların daha yaşlı ve daha fazla komorbiditeye sahip olduğunu göstermiştir. Çoklu organ disfonksiyonu ve bağışıklık disfonksiyonu, ciddi ve kritik hastaların özellikleri olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada, T lenfositleri, D-dimer, C-reaktif protein, aspartat aminotransferaz, miyohemoglobin düzeyleri, CD3 +, CD4 +, CD8 + sayıları dahil sistemik organ indekslerinin COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Orta derecede hastalığı olan hastalarda antihipertansif alan hastaların oranı daha yüksek saptanmıştır. Orta grupta ACE-i/ ARB alan daha fazla hasta olduğu saptanmıştır. Ciddi ve kritik hastalarda birden fazla akciğer lobu tutulumu ve plevral efüzyon olduğu görülmüştür. Çalışmada tanımlanan klinik özelliklerin COVID-19'un tanı ve tedavisinde faydalı olacağı ve klinik ağırlık yanı sıra yaş gruplarına göre hastalık bulgularını detaylı olarak değerlendirdiği için önem arz ettiği düşünülmektedir.

* MuLBSTA Skoru, multilobular infiltrasyon, hipo-lenfositoz, bakteriyel koenfeksiyon, sigara öyküsü, hipertansiyon ve yaş verilerini içeren viral pnömonili hastalarda 90 günlük mortaliteyi tahmin etmesi için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir.

Feng, Y, Ling, Y, Bai, T, et al. (2020). COVID-19 with Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features. Am J Resp Crit Care Med. <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.202002-0445OC>

Hubei Dışında ve Hubei Bölgesinde Hastanede Tedavi Edilen COVID-19 Hastaların Klinik Özellikleri ve Sonuçları: Çin'in Ulusal Analizi

Özetleyen: Arş. Gör. Dr. Merve Erçelik (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Düzce Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: Hubei ile Çin'in diğer bölgelerindeki hastalık şiddeti ve mortalite oranında önemli farklılıklar gözlenmiş olup bu çalışmada bu farklılıkları karşılaştırmak ve bunların altında yatan faktörleri açıklamak amaçlanmıştır. Çalışmaya 21 Kasım - 31 Ocak arasında Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu'na bildirilen PCR (+) hastalar dahil edilmiştir. Bu veri tabanında 11 791 hasta mevcutken süre kısıtlaması nedeniyle 31 ildeki 575 hastaneden 1590 vaka çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular şu şekildedir: Tüm bildirimler ele alındığında %60,7'si (7,153) Hubei'den bildirilmiştir. Tüm kohortun %15,9'unu ciddi hastalar oluşturmaktadır. Bunların %19,2'sini Hubei'deki vakalar oluştururken, %11'ini Hubei dışından bildirilen vakalar oluşturmaktadır. Çin genelinde mortalite %2,2 iken Hubei'deki vakalarda %3,48, Hubei dışı alanlarda % 0,22'dir. Kohorttaki hastaların % 40,7'sini Hubei'de tedavi edilen hastalar oluşturmaktadır. Bunların da çoğu (%92) Wuhan ilişkili hastalardı. Hubei'deki hastaların yaş ortalaması daha yüksek (ortalama 55,1), ve komorbid hastalıkları daha sık (%32,9) idi. Hubei bölgesinde tedavi edilen hastalarda yorgunluk, prodüktif öksürük, nefes darlığı, miyalji veya artralji, bulantı veya kusma, hemoptizi ve bilinç kaybı daha sık; boğaz ağrısı ise Hubei bölgesi dışındaki hastalarda daha sık saptanmıştır. Hubei'de tedavi edilen hastalarda akciğer grafisinde (% 10,5'e karşı % 16,2) ve tomografide (% 66,8'e karşı % 71,9) daha sık patolojik bulgular saptanmıştır. Hubei'deki hastaların semptom başlangıcından hastaneye başvurana kadar geçen süre daha uzundur. Hastaların büyük çoğunluğunda Wuhan ile ilişkili öyküsü mevcuttur (%84) (% 18,1'i Wuhan'da yaşamış,% 36,7'si son zamanlarda Wuhan'a seyahat etmiş ve %45,1'i son zamanlarda Wuhan'lı insanlarla temas kurmuştur). Wuhan ile ilişkili hastalar anlamlı olarak daha yaşlıydı (ortalama: 49,9'a karşı 44,9 yıl) ve daha fazla komorbiditeleri vardı (hipertansiyon %18,1'e karşı %10,5; diyabet % 4,7'ye karşı % 8,8; malignite %1,3'e karşı % 0). Semptomlar açısından bakıldığında yorgunluk ve nefes darlığı daha sıktı. Ayrıca akciğer grafisi (% 10,5'e karşı % 16,2) ve BT'de (% 66,8'e karşılık % 71,9) anormal bulgular, Wuhan ile ilişkili olmayanlarda daha sık raporlanmıştır. Wuhan ile ilişkili hastalarda prodüktif öksürük ve nefes darlığı daha az bildirmiştir. Semptom başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen süre, Hubei eyaleti dışında tedavi edilen Wuhan ile ilişkili maruziyeti olan ve olmayan (ortalama: 4.4'e karşı 4.7 yıl) hastalar arasında benzerdi. Hubei'de tedavi edilenler (23.0% karşılık 11.1%, p<0.001) ve Hubei dışında tedavi edilmesine rağmen Wuhan ilişkili olanların (16.9% karşılık 11.3%, p=0.026) hastalık ciddiyeti ve fatalitesi daha yüksekti. Aynı şekilde mortalitede bu grupta daha yüksek bulunmuştur. Yaş ve komorbidite açısından iki grup dengelendiğinde, Wuhan ilişkisi olan kişilerde ciddi hastalık olma riski daha yüksektir.

Bu bulgular Hubei'dekilerin yaş ortalamasının daha yüksek olması dışında enfektivitenin de yüksek olduğunu desteklemektedir. Sonuç olarak; Hubei eyaleti dışındaki hastalar ve Wuhan ile ilişkisi bulunmayanlarda daha düşük fatalite ve mortalite izlenmiştir. Bu sonuçların salgının Hubei'de ortaya çıkışı nedeniyle, hastane ve tespit kapasitesi yetersizliği gibi geçici sağlık kaynakları sıkıntısı nedeniyle önyargılı olabileceği düşünülmüştür. Hastanelerin aşırı derecede yüklenmesi, hastaların sağlık hizmetine ulaşılmasını geciktirerek, klinik durumun kötüleşmesine ve ölüm riskinin artmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Bu çalışmaya göre, sağlık hizmetine ulaşmanın gecikmesinin prognozda etkili olduğu öngörülmüştür. Benzer hastalıkların ortaya çıkışının ilk aşamalarında, sağlık kaynaklarının acil ve güçlü bir şekilde desteklenmesi ve halkın bilinçlendirilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır.

Liang WH, Guan WJ, Li CC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): A Nationwide Analysis of China. Eur Respir J. 2020 Apr 8. doi: 10.1183/13993003.00562-2020. <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/04/01/13993003.00562-2020>

COVID-19 hastalığından ölen 113 hastanın klinik özellikleri: retrospektif çalışma

Özetleyen: Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

Özet: Aralık 2019'da başlayan SARS-CoV-2 salgını tüm dünyaya yayılmış ve çok sayıda insanın ölümüne neden olmuştur. Çin'de en yüksek mortalite %4.47 oranı ile Wuhan'dadır. Çin'den bildirilen, az sayıda hasta içeren ilk serilerde mortalite oranları % 4-15 arasında olup, hastaların detaylı klinik özellikleri bildirilmemiştir. Bu çalışmada, Wuhan'da ağır hastalar için inşa edilen bir referans merkezindeki COVID-19 hastalarının klinik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. 13 Ocak-12 Şubat arasında, klinik durumu (Çin kılavuzları-6. baskıya göre tanısı doğrulanmış) orta-ağır veya kritik olan 799 hastanın 113'ü (%14,1) ölmüş, 161'i tamamen iyileşerek taburcu olmuş, 525'inin çalışma yapıldığı sırada halen hastanede tedavi altında olduğu belirtilmiştir. Analizlerde, ölen 113 hasta ve iyileşen 161 hasta karşılaştırılmıştır. Çalışmanın yapıldığı merkezde viral RNA saptanması ve viral yük kriterleri Çin Ulusal Viral Hastalık Kontrol ve Korunma Enstitüsü (http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html) kriterlerince uygulanmıştır. Hastaların bazal laboratuvar değerleri, nazal-faringeal sürüntüler, balgam örnekleri influenza, respiratuvar sinsityal virüs, parainfluenza ve adenovirüs açısından incelenmiştir. Destek tedavi, oksijen tedavisi (gebe olmayanlarda hedef oksijen saturasyonu $\geq 90\%$, gebelerde $\geq 92-95\%$, kritik hastalarda $\geq 94\%$), gerekli olduğunda yüksek akım nazal oksijen, non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) veya mekanik ventilasyon (MV) uygulanmıştır. Ampirik antimikrobiyal tedavi influenza epidemisi sezonu veya bölgesel influenza epidemisi mevcut olduğunda düşünülmüştür.

Analizlerde ölen 113 hasta ile iyileşen 161 hasta yüzdeler oranlar ve değerler olarak karşılaştırılmış, p değeri verilmemiştir. Demografik özellikler: Ölen hastalar, iyileşen hastalara göre daha yaşlı (68 vs. 51), daha yüksek oranda 60 yaşın üzerinde (%83 vs. %37) ve erkek cinsiyet oranı daha yüksektir (%73 vs. %55). Ölen hastalarda en sık saptanan hastalıklar hipertansiyon (%48), diyabet (%21), kardiyovasküler hastalık (%14), kronik akciğer hastalıkları (%10) olup; iyileşen hastalara göre (sırasıyla %24, %14 %4, %4) daha siktir. Ölen hastaların 1'i (%1), iyileşen hastaların %11'i sağlık çalışanıdır. Şikayetlerin başlamasından hastane başvurusunda kadar geçen süre ölen hastalarda daha uzundur (10 vs. 9 gün). Vital bulgular: Ölen ve iyileşen hastalar karşılaştırıldığında; ölenlerin median sistolik basıncı (137 vs. 125 mmHg), kalp tepe atımı (101 vs. 91/dk), dakika solunum sayısı (24 vs. 20/dk) daha yüksek olup; daha sık %93 ve altında oksijen saturasyonu düşüklüğü (%64 vs. %12) tespit edilmiştir. Bazal laboratuvar bulguları: Ölen hastalarda, iyileşen hastalara göre; daha sık lökositoz ($\geq 10 \times 10^9 / L$) (%50 vs. %4), daha sık persistan ve ileri lenfopeni ($0.5 \times 10^9 / L$) (%39 vs. %5) bulunduğu ve median trombosit sayısının daha düşük olduğu (156 vs. $198 \times 10^9 / L$) saptanmıştır. ALT, AST (ölenlerin %52'si, iyileşenlerin %16'sında normalin üstündeki değer saptanmıştır) total bilirubin (12,6 vs. 8,4 nmol/L, normal değer ≤ 26), ALP (76 vs. 64 U/L), GGT (42 vs. 28 U/L) değerleri ölen hastalarda daha yüksektir. Albumin konsantrasyonu ölenlerde daha düşük (30 vs. 36 g/L) olup ölenlerin %65'inde, iyileşenlerin %14'ünde hipoalbuminemi kaydedilmiştir. BUN [8,4 vs. 4 mmol/L (normal aralık:3.1-8.0)], kreatinin [88 vs. 66 $\mu\text{mol/L}$ (normal aralık:59-104)], potasyum [(4,3 vs. 4,1 mmol/L (normal aralık:3.5-5.1)], trigliserid [1,8 vs. 1,2 mmol/L (normal aralık:<1.7)], CK [189 vs. 84 U/L (normal aralık ≤ 190)], LDH değerleri [564 vs. 268 U/L (normal aralık:135-225)] ölenlerde daha yüksektir. Troponin I ve N-terminal pro-BNP düzeyleri ölenlerde sırasıyla 40.8 pg/mL and 800.0 pg/mL olup; iyileşen hastalardan belirgin daha yüksektir (sırasıyla 3.3 pg/mL and 72.0 pg/mL). Takiplerde troponin I ve pro-BNP artışı da ölen hastalarda daha siktir (%72-85 vs. %14-18). Ölen hastalarda, iyileşenlere göre; median protrombin zamanı daha uzun (15 vs. 13.9 sn), parsiyel tromboplastin zamanı birbirine yakın (40,6 vs. 41 s), D-dimer konsantrasyonları belirgin daha yüksek saptanmıştır (4.6 vs. 0.6 $\mu\text{g/mL}$). 21 $\mu\text{g/mL}$ 'nin üzerindeki D-dimer değerleri ölen hastaların %35'inde, iyileşenlerin %2'sinde kaydedilmiştir. Prokalsitonin (0,33 vs. 0,05 ng/ml), CRP (113 vs. 26 mg/L), ferritin (1418 vs. 481 $\mu\text{g/L}$), sedimentasyon hızı (38,5 vs. 28); ölen hastalarda iyileşenlere göre daha yüksektir. TSH konsantrasyonları ölenlerde, iyileşenlere göre daha düşük (0,7 vs. 2,8 pmol/L) olup serum immünglobulin konsantrasyonları iki grup arasında benzerdir. Kompleman 3 (0,8 vs. 0,9 g/L) ve kompleman 4 (0,2 vs. 0,3) konsantrasyonları ise ölenlerde daha düşük saptanmıştır. Tüm hastalarda bakılamasa da, bakılabilen hastalar arasından; ölenlerde IL-2r (1189 vs. 566 U/mL), IL-6 (72 vs. 13 pg/mL), IL-8 (28,3 vs. 11,4 pg/mL), IL-10 (12,8 vs. 5 pg/mL), ve TNF alfa (11,8 vs. 7,9 pg/mL) düzeyleri daha yüksek saptanmış, ölen hastaların çoğunda IL-1b konsantrasyonu ölçülemeyecek kadar yüksek saptanmıştır. Ölenlerde proteinüri (%86 vs. %50) ve hematüri (%82 vs. %38) daha sık kaydedilmiştir.

Radyolojik bulgular: başvuruda akciğer grafilerinde ölen hastaların tümünde, iyileşenlerin %94'ünde bilateral tutulum kaydedilmiştir. Ölen hastalarda başvuruda kaydedilen tipik buzlu cam opasitleri ve subsegmental konsolidasyonlar, bilateral progre olarak yüksek dansiteli kitle görünümü almıştır. İy-

leşen hastalarda başta kaydedilen orta lob ve alt loblarda buzlu cam ve konsolidasyonları; orta lobda regresyon ve alt loblarda progresyon izlemiş, takiplerde alt lobların da rezolüsyonu gerçekleşmiştir.

Arter kan gazı analizleri: Ölen hastaların 35'inde, iyileşenlerin 32'sinde arter kan gazları kaydedilmiştir. Ölenlerin %14, iyileşenlerin %9'unda pH<7,35; ölenlerin %40'ı iyileşenlerin %16'sında pH>7.45'tir. Median PaO₂ ölenlerde daha düşük (59 vs. 121 mmHg), median PaO₂/FiO₂ oranı ölenlerde daha düşük (105 vs. 350) saptanmıştır. PaO₂/FiO₂ oranı 100'ün altında olan hastaların hepsi ölmüştür.

Komplikasyonlar: Ölen hastalarda kaydedilen komplikasyonlar: ARDS (%100), sepsis (%100), akut kardiyak hasar (%77), kalp yetmezliği (%49), şok (%41), alkaloz (%40), hiperkalemi (%37), akut böbrek hasarı (%25), hipoksik ensefalopati (%20) olup tüm oranlar iyileşenlere göre daha yüksek saptanmıştır. Ölen hastalardaki diğer komplikasyonlar: asidoz (%14), DİK (17 hasta), akut karaciğer hasarı (%9) ve gastrointestinal kanama (1 hasta)dır. Kardiyovasküler komorbiditesi olanlarda kardiyak komplikasyonlar daha sık saptanmıştır.

Tedavi rejimleri: İyileşen hastalarda monoteapi veya kombine antiviral tedavi (oseltamivir, arbidol,veya lopinavir/ritonavir), ölen hastalara göre daha yüksek oranda uygulanmıştır (%91 vs. %79). Kortikosteroid tedavi ağır pnömoni ve sitokin fırtınası nedeniyle ölen hastalarda daha sık kullanılmıştır (%88 vs. %73). Ampirik antibiyotik tedavi (moxifloksasin, sefaperazon, azitromisin) ölenlerin %93'ü, iyileşenlerin %89'unda kullanılmıştır. Ölen hastalarda, iyileşenlere göre daha sık IVIG (%39 vs. %37), daha nadir IFN-alfa inhalasyon tedavisi (%22 vs. %40) verilmiş; daha sık mekanik ventilatör (MV) desteği (%82 vs. %16) gerekmiştir (Ölen ve iyileşen hastalarda sırasıyla NIMV: %67 vs. %16; IMV: %15 VS. %0). Ölen 3 hastaya devamlı renal replasman tedavisi, 1 hastaya ECMO uygulanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışma COVID-19 hastalığından ölen ve iyileşen hastaların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavi rejimlerinin detaylı bir analizini sunmakta; ölen hastalarda ileri yaş, erkek cinsiyet, komorbid hastalıklar, hipoksemi ile ilişkili semptomlar ve sık gelişebilen komplikasyonlar vurgulanmaktadır. Hastalarda tip I solunum yetmezliği ve ARDS'ye ek olarak akut kardiyak hasar ve kalp yetmezliği de görülebileceği ve erken kardiyak monitorizasyonun önemi vurgulanmıştır.

Chen T, Wu Dİ Chen H, et al. Cui S, Chen S, Li X, et al. BMJ 2020;368:m1091 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>

COVID-19 Pnömonili Hastalarda Mortalite Belirleyicileri: Prospektif kohort bir çalışma

Özetleyen: Dr. İrem Şerifoğlu (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Kirikhan Devlet Hastanesi

Özet:SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pnömonili hastalarda mortalite ilişkili faktörleri belirlemek üzere yapılan çalışmada 25 Aralık 2019- 7 Şubat 2020 tarihleri arasında Wuhan Göğüs Hastanesi'nde Dünya Sağlık Örgütü rehberine göre kesin ya da olası pnömoni tanısıyla izlenen 179 hastanın klinik karakteristikleri, laboratuvar özellikleri prospektif olarak kaydedilmiştir. Hastaların 136'sı (%76) kesin tanı, kalan 43 hasta (%24) ise klinik olarak pnömoni tanısı almıştır. Ortalama yaş 57.6 yıl (18-87) olup, hastaların 97'si erkek (%54) ve ortalama hastane yatışı $9,7 \pm 4,3$ gündür. 179 hastanın 21'i (%11,7), ön planda solunum yetmezliği ve kalp yetmezliği olmak üzere çoklu organ yetmezliği ile kısa sürede kaybedilmiştir. Bu grup hastada başvurdan ölüme kadar geçen ortalama süre $13,7 \pm 8,3$ gündür (3-33). Ölen hastaların hayatta kalan gruba kıyasla daha yaşlı ($70,2 \pm 7,7$ yıl vs. $56,0 \pm 13,5$ yıl), daha fazla hipertansiyon (%61.9 vs. %28.5) ve kardiyovasküler ya da serebral hastalığa sahip olduğu (%57.1 vs %10.8) görülmüştür. Her iki grup arasında diyabet, kronik sindirim hastalıkları, tüberküloz, kronik hepatic ya da renal yetmezlik, periferik vasküler hastalık ya da malignite insidansı benzerdir. Başvuruda en sık 5 semptom önceki çalışmalara benzer şekilde; ateş (%98,9), kuru öksürük (%81.6), dispne (%49.7), yorgunluk (%39.1) ve balgamdır (%30.7). Ancak ölen hastalarda hayatta kalanlara kıyasla daha fazla dispne (%85.7 vs %44.9), yorgunluk (%61.9 vs %36.7) balgam çıkarma (%57.1 vs %27.2) ve baş ağrısı (%23.8 vs %7.6) semptomu görülmüştür. Ölen hastalarda; solunum sayısı daha yüksek, kalp hızı benzer raporlanmıştır. Laboratuvar bulgularına bakıldığında ölen hastalarda hayatta kalanlara göre daha yüksek C-reaktif protein, prokalsitonin, lökosit ve nötrofil değerleri görülmüş; bu durumun sekunder bakteriyel enfeksiyona bağlı olabileceği ifade edilmiştir. Ölen 21 hastanın 10'unda sekunder bakteriyel enfeksiyon gösterilmiş, etiyolojide Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus, Acinetobacter Baumannii, ve Escherichia Coli saptanmıştır. Ölen hastalarda lenfosit sayısı daha düşük olup; dikkat çekici olarak ölenlerde CD3+, CD4+ T hücreleri değil, CD3+ , CD8+ T hücrelerinin mutlak sayıları önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir. Hayatta kalanlara göre; ölen hastalarda kalp fonksiyonlarını gösteren kardiyak troponin I, miyogloblin, ve BNP anlamlı olarak yüksek bulunmuş, bu bulgular ölen hastaların daha şiddetli kalp hasarına maruz kaldıklarını göstermiştir. AST, PaO2 ve PaO2/FiO2'nin düşük olduğu hastaların hepatik, renal ya da solunum yetmezliğine daha yatkın oldukları görülmüştür. Mortalite belirteçleri: 65 yaş ve üzerinde olmak, hipertansiyon, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık varlığı, dispne, yorgunluk, balgam çıkarma, baş ağrısı semptomlarının bulunması, WBC > $10 \times 10^9/L$, nötrofil > $6.3 \times 10^9/L$, CD3+CD8+ T hücre sayısı ≤ 75 hücre/ μL , kardiyak troponin I ≥ 0.05 ng/mL, miyogloblin > 100 ng/L, kreatinin ≥ 133 $\mu mol/L$, D-dimer ≥ 0.5 mg/L, ve PaO2 < 60 mmHg olması COVID-19 pnömoni mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizinde ise ≥ 65 yaş, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık varlığı, kardiyak troponin I ≥ 0.05 ng/mL olması COVID-19 pnömonisine bağlı mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Çalışılan tüm değişkenlerde PaO2 ≥ 80 mmHg olması sağkalım ile ilişkili tek faktör olarak saptanmıştır. COVID-19 pnömonili hastaların sağkalımını etkileyebilecek faktörlerin daha iyi anlaşılması için cinsiyet, yaş, altta yatan hastalık dikkate alınarak 42 hasta vaka kontrol çalışması yapılmak üzere 2:1 oranında hayatta kalan ve ölen hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik prezentasyonları benzer olacak şekilde eşleştirilmiş ve yaşayanların ölenlerden daha genç olduğu görülmüştür. Ölen hastaların prokalsitonin, kardiyak troponin I ve miyogloblin düzeyleri daha yüksek; CD3+CD8+ T hücre sayısı daha düşük saptanmıştır. Yaş ve altta yatan hastalığın mortalite üzerindeki etkisi dışlandığında tek değişkenli analizde yalnızca CD3+CD8+ T hücre sayısı ≤ 75 hücre / μL ve kardiyak troponin I ≥ 0.05 ng/mL olmasının COVID-19 pnömonili hastalarda mortalite belirleyicisi olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, 24 Mart 2020 itibariyle Çin Halk Cumhuriyeti Sağlık Komisyonu verilerine göre 4287 COVID-19 pnömonili hasta saptanmıştır, bu hastaların 1399'unu (%32.6) ağır olgular oluşturmaktadır. COVID-19 pnömonisine bağlı mortalite % 4 olarak görülmektedir. Tüm COVID-19 pnömonili hastalarda saptanan 4 mortalite belirteci: ≥ 65 yaş olmak, altta yatan kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalık varlığı, CD3+CD8+ T hücresi ≤ 75 hücre/ μL , ve kardiyak troponin I ≥ 0.05 ng/mL olmasıdır. Yaş, cinsiyet ve komorbidite eşleştirilmiş vaka kontrol çalışmasında aynı yaş ve komorbiditeye sahip COVID-19 pnömonili hastalarda T hücre sayısı ≤ 75 hücre/ μL , ve kardiyak troponin I ≥ 0.05 ng/mL olması yüksek mortalite ilişkili yegane belirleyiciler gibi görünmektedir.

Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. EurRespir J 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>).

Ağır Koronavirüs Pnömonisinde Venöz Tromboemboli Prevalansı

Özetleyen: Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

Özet: COVID-19 hastalığında ağır koronavirüs pnömonisi (ACP) hastalarında koagülasyon disfonksiyonu gelişebildiği ve bunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen ACP hastalarındaki venöz tromboemboli (VTE) prevalansı ise bilinmemektedir. Bu çalışmada, Wuhan'da YBÜ'de takip edilen 81 ACP hastasındaki VTE insidansı ve ilişkili faktörler retrospektif olarak araştırılmıştır.

Tüm hastalar antiviral tedavi ve destek tedavi almış, koruyucu antikoagulan tedavi almamıştır. Hastaların yaş ortalaması 60 (32-91) ve 44'ü (%54) kadındır. Hipertansiyon %25, diyabet %10, koroner arter hastalığı %12 oranında kaydedilmiştir. Çalışma yayınlandığında hastaların 64'ü (%79) taburcu olmuş, 8'i (%10) ölmüş, 9'u (%11) halen yatmaktadır. Takiplerde hastaların 20'sinde (%25) alt ekstremitelerde VTE saptanmıştır. Exitus olan 8 hastada VTE saptanmıştır. VTE saptanan hastalar daha yaşlı (68 vs. 57, $p<0,001$) olup; lenfosit sayısı daha düşük (0.8 vs. $1.3 \times 10^9/L$, $p<0,001$), PTT süresi daha uzun (39.9 vs. 35.6 s $p=0.001$) D-dimer (5,2 vs. 0.8 ug/ML, $p<0.001$) daha yüksek saptanmıştır. (Ortalama D-dimer düzeyleri her iki grupta da normal aralığın üstündedir) D-dimerin 1,5 µg/mL üzerindeki değerlerde %85 sensitivite, %88 spesifite; 3 µg/ML'nin üzerindeki değerlerde %79 sensitivite, %95 spesifite ile VTE'yi predikte edeceği belirlenmiştir. Ek olarak antikoagulan tedavi başlandığında D-dimer seviyelerinin kademeli olarak düştüğü, dolayısıyla antikoagulan etkinliğini de gösterebileceği belirtilmiştir (değer bildirilmemiştir).

Bu çalışmada VTE hastalarında daha belirgin lenfopeni izlenmiştir. Farklı çalışmalarda COVID ve ağır pnömoni hastalarında T lenfositlerin azaldığı, T-hücre ilişkili mRNA salınımındaki değişikliğin VTE'yi indükleyebileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, ek hastalığı bulunan yaşlı hastalarda immün disfonksiyon ve VTE risk artışını açıklayabilir. Ağır enfeksiyonlarda gelişen sepsis, inflamatuvar sitokinlerin salınımıyla koagülasyona yatkınlık oluşturabilir, dissemine intravasküler koagülasyona (DİK) yol açabilir. Ölen ACP hastalarında %71 oranında DİK saptanmış ve kötü prognoz, anormal koagülasyon ve trombus ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada, ağır pnömoni nedeniyle YBÜ'de yatan COVID-19 hastalarındaki yüksek VTE insidansı hasta yönetimi açısından yol gösterici olabilir. Bu konuda, diğer hasta profillerini de kapsayan, daha geniş hasta sayısı içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of Venous Thromboembolism in Patients With Severe Novel Coronavirus Pneumonia. [Ahead of print, 2020 Apr 9]. J Thromb Haemost. 2020;10.1111/jth.14830. doi:10.1111/jth.14830. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.14830>

COVID-19 ve diğer koronavirüs enfeksiyonlarında nörolojik tutulum

Özetleyen: Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

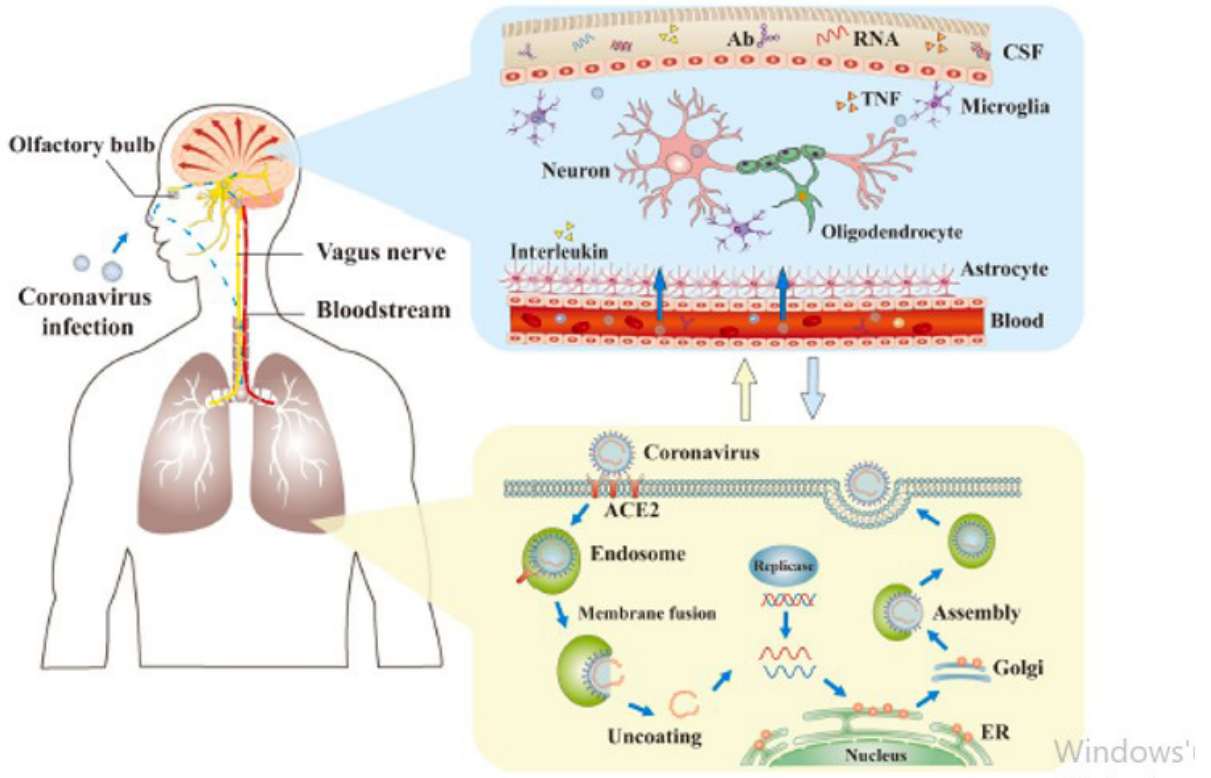
Özet: COVID-19 hastalığında hastaların %36'sında baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, parestezi gibi nörolojik semptomlar gelişebildiği bildirilmiştir. Ağır seyreden hastalar, hafif ve orta şiddetli hastalara göre daha sık nörolojik semptomlar sergilemektedir. Koronavirüs hastalarının otopsi raporlarında beyin ödemi ve parsiyel nöronal dejenerasyon olduğu ortaya konulmuştur. Mart ayında, beyin-omurilik sıvısında (BOS) SARS-CoV-2 saptanarak doğrulanmış olan bir viral ensefalit olgusu bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında COVID-19'un nörolojik sistem hasarı yapabildiği kabul edilmiştir. Bu yazıda koronavirüs kaynaklı nörolojik tutulumun epidemiyolojisi ve olası mekanizmaları gözden geçirilmiştir. Koronavirüsler ortalama 100 nm boyutunda, sferik veya oval şekilli, yüzeylerinde diken şeklinde (spike) büyük viral membran glikoproteinleri olan RNA virüsleridir. 2003 yılındaki salgında; SARS-CoV'un polinöropati, ensefalit ve iskemik inme gibi nörolojik tutulum yapabildiği bildirilmiştir. SARS-CoV ilişkili otopsi çalışmalarında serebral ödem, meningeal vazodilatasyonun sık rastlandığı, damar duvarlarında monosit ve lenfosit infiltrasyonu, nöronlarda iskemik değişiklikler, sinir liflerinde demyelinizasyon bulunabildiği gösterilmiş, beyin dokusunda SARS-CoV'a ait partiküller saptanmıştır. MERS-CoV ile ilişkili MERS hastalarının yaklaşık %9'unun nöbet geçirdiği, %20'sinin nörolojik tutulumu olabildiği bildirilmiştir. Nörolojik tutulumun solunum sistemi semptomlarından 2-3 hafta sonra geliştiği, bilinç bulanıklığı, paralizisi, iskemik inme, Guillain-Barre sendromu, nöropati gibi çok çeşitli semptomlarla ortaya çıkabildiği raporlanmıştır. SARS-CoV-2 ile ilişkili olarak; bazı hastalarda baş ağrısı, epilepsi bilinç bulanıklığı gibi intrakranial enfeksiyon bulguları, ani tat ve koku duyusu kaybı gelişebildiği, nadiren nörolojik semptomların diğer COVID-19 semptomlarından önce de gelişebildiği bildirilmiştir. Bildirilen viral ensefalit olgusunun BOS'unda SARS-CoV-2 saptanması virüsün sinir sistemi tutulumu yaptığı görüşlerini kuvvetlendirmiştir. Ağır COVID-19 hastalarında kan-beyin bariyerinin hasarlandığı, sekonder intrakranial enfeksiyonlarla baş ağrısı, kusma, ekstremitte konvulsiyonlarına neden olabildiği düşünülmüştür. Hastalarda nörolojik tutulum olarak üç farklı tabloda ortaya çıkabilir: 1) Viral ensefalit: akut başlayan baş ağrısı, yüksek ateş, kusma, konvulsiyon, bilinç bulanıklığı ile ortaya çıkabilir. 2) Enfeksiyöz toksik ensefalopati: Yaygın enfeksiyonlarda ortaya çıkabilir. Hafif ensefalopatide baş ağrısı, huzursuzluk ve deliryum izlenebilirken; ileri ensefalopatide dezoryantasyon, bilinç bulanıklığı, koma, paralizisi gelişebilir. COVID-19 hastalarında ciddi hipoksi ve viremi izlenmesi ve COVID-19 hastalarının %40'ında gelişen baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, diğer beyin disfonksiyon semptomlarının gelişmesi; bu hastalarda toksik ensefalopati olasılığını düşündürmektedir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. 3) Akut serebrovasküler hastalık: Daha önceki yıllarda, özellikle solunum sistemi ilişkili enfeksiyonların akut serebrovasküler hastalık için risk oluşturduğu gösterilmiştir. Fare deneylerinde influenza virüsünün sitokin kaskadını tetikleyerek iskemik beyin hasarını ağırlaştırdığı, tPA tedavisi sonrası serebral hemoraji riskinin arttığı gösterilmiştir. COVID-19'da bildirilen sitokin fırtınasının, ağır hastalardaki yüksek D-dimer ve düşük trombosit sayılarının akut serebrovasküler hastalığa yol açabileceği düşünülmüştür.

Nörolojik hasar mekanizmaları için temelde beş olası etyolojik neden gösterilmiştir:

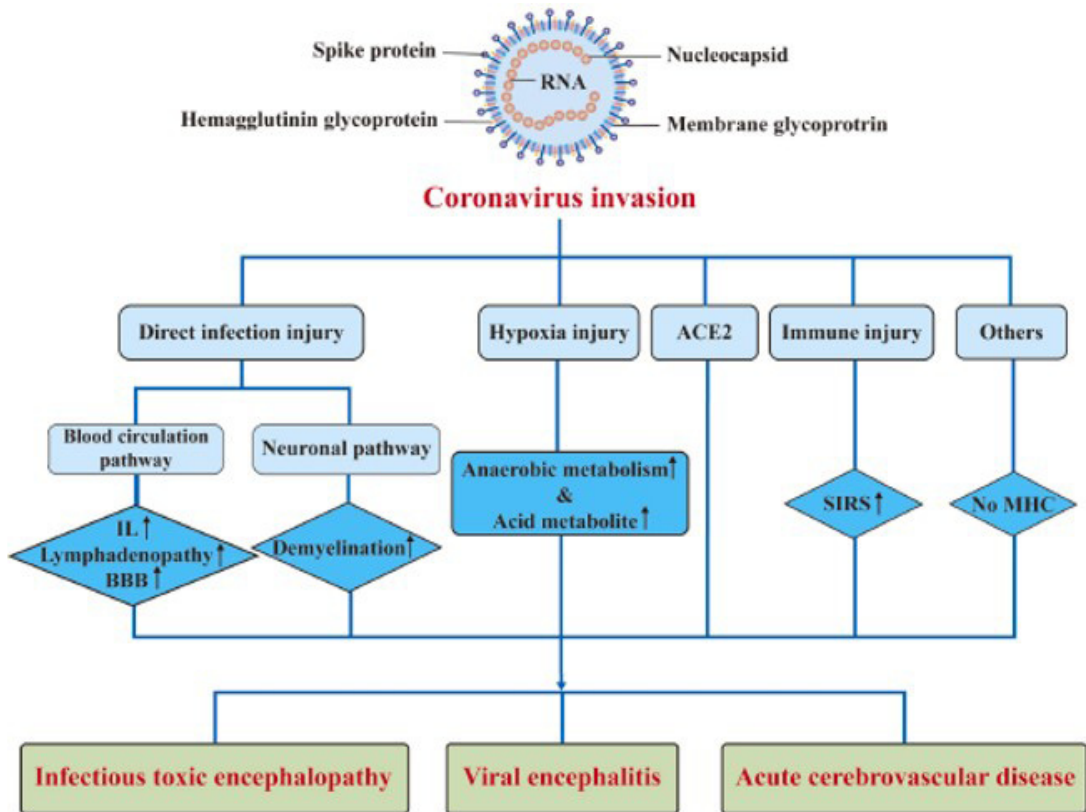
- 1) Direk enfeksiyon hasarı: virüslerin, virüs proteinleri veya genetik materyallerinin doku örneklerinde saptanması bu materyallerin kan dolaşımı veya nöronal transport ile gerçekleşebilir.
- 2) Hipoksik hasar: pnömoni ve ilerleyici hipoksinin santral sinir sisteminde hipoksiye, beyin ödemi baş ağrısı ve serebral iskemiyeye neden olarak özellikle riskli hastalarda serebrovasküler hastalık riskinde artışa neden olabilir.
- 3) İmmün hasar: immün sistemin aktivasyonu nörolojik hasara yol açabilir.
- 4) ACE 2: kardiyö-serebral vasküler koruma faktörü olan ACE-2 enzimi kan basıncının düzenlenmesi ve anti-sklerotik koruma için önemli rol oynar. ACE-2 reseptörlerine bağlanan koronavirüs, kan basıncı regülasyonunu bozarak serebral hemoraji riskini artırabilir. Ayrıca virüsün spike proteininin kapiller endoteldeki ACE2 ile etkileşimi kan-beyin bariyerini bozulmasına neden olabilir. 5) Virüsün başka biyolojik özellikleri de nörolojik hasara yol açıyor olabilir.

Sonuç olarak günümüzdeki bulgular koronavirüsler nörolojik sistem tutulumu yapabildiği, persistan enfeksiyonlarda konak immün mekanizmalarının nörolojik hastalıklara yol açabildiği yönündedir. COVID-19 hastalarında baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, parestezi gibi semptomlar dikkate alınmalı, gerekli görülen olgularda BOS analizi yapılmalı ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından hastalar yakından takip edilmelidir.

Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses Brain, Behavior, and Immunity, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>



Şekil 1: Koronavirüs enfeksiyonlarında nörolojik hasar mekanizmaları: Koronavirüs kaynaklı sinir hasarı: direkt hasar (kan dolaşımı veya nöronal iletim yoluyla), hipoksi, immün hasar, ACE2 ve diğer mekanizmalar. Koronavirüsler temelde akciğerleri etkilerken, direkt olfaktor sinirden, kan dolaşımı veya nöronlar yoluyla sinir sistemini de hedef alabilir.



Şekil 2: Koronavirüslerde nörolojik hasarın patogenezi BBB: kan-beyin bariyeri, SIRS: sistemik inflamatuvar yanıt sendromu

COVID-19 salgını sırasında tamamlayıcı tıp yaklaşımları

Özetleyen: Doç.Dr Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu (TTD Erken Kariyer Görev Grubu)
Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Özet: COVID-19 enfeksiyonu ve bununla ilişkili pnömoniye önlemek için tamamlayıcı tıp stratejilerine ilgi artmıştır. Ne yazık ki, insan çalışmalarında COVID-19 için etkili olan herhangi tamamlayıcı yöntem bulunmamıştır. Bu yazıda, COVID-19 virülansı ve benzer etkili diğer virüsler üzerindeki in vitro çalışmalardan elde edilen tamamlayıcı önlem verileri paylaşılmıştır. COVID-19'un patojenitesinde inflamasyonun rolünü anlamak, tamamlayıcı önerileri anlamak açısından çok önemlidir. SARS korona virüslerinde virülans ve patojenite, sitoplazmik NLRP3 inflamazomunun viral aktivasyonu sonucu gelişir. Bu inflamazom; aktif (artmış NFkB) makrofajlar ve Th1 hücrelerinde bulunur ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β ve IL-18) salınımını sağlar. Salınan bu sitokinler virüsün virülansında ve semptomlarından sorumlu patojenik inflamasyonu artmasında kilit rol oynar. Enfeksiyon riskini azaltmak için sekiz öneri sunulabilir: 1) Yeterli uyku: Uyku süresinin az olması bulaşıcı hastalık riskini artırır. Gece 5 saatten az uyuyanlarda, en az 7 saat uyuyanlara göre, gelişmekte olan rinovirüsle ilişkili soğuk algınlığı riskinin %350 artar. Uyku yoksunluğu CXCL9 seviyelerini artırır. CXCL9; interferon tarafından indüklenen, lenfositik infiltrasyonu arttıran ve NLRP3 inflamazom aktivasyonunda rol oynayan bir monokindir. Yeterli uyku ayrıca melatonin salınımını ile de virülansın azalmasını rol oynayabilir. 2) Stres yönetimi: Psikolojik stres, IL-6 gibi artmış pro-inflamatuvar sitokinlerle ilişkili olarak bağışıklık düzenini bozar. Farelerde akut stres, NLRP3 inflamazomunu aktive ederek IL-1 β 'yi artırır. Meditasyon, nefes alıştırmaları, vb. gibi çeşitli farkındalık teknikleri stresi azaltırken; aktif NFkB, CRP ve inflamatuvar sitokinleri azaltır. 3) Çinko: Koronavirüs, çinkonun viral inhibitör etkilerine duyarlıdır. Çinko, koronavirüsün hücrelere girişini önleyebilir ve virülansını azaltabilir. 4) Sebze ve meyveler +/- izole Flavonoidler: In vitro olarak birçok flavonoidin, NLRP3 inflamazom sinyalini ve dolayısıyla NFkB, TNF-a, IL-6, IL-1 β ve IL-18 ekspresyonunu azalttığı bulunmuştur. Bu etkinin tanımlandığı bazı flavonoidler: Çin takkesi bitkisindeki baicalin ve wogonosid, meyan kökündeki liquiritigenin, soğan ve elmadaki dihidroquercetin ve kuersetin, domates-portakal-fındık ve meyvelerdeki mirisetin, papatya-maydanoz ve kerevizdeki apigenin, zerdaçal kökündeki kurkumin ve yeşil çaydaki epigallocatekin gallat tır. Günde en az 5-7 porsiyon sebze ve 2-3 porsiyon meyve flavonoid deposu sağlar ve anti-inflamatuvar diyetin temel taşı olarak kabul edilir. 5- C vitamini: Askorbik asit NLRP3 inflamazom aktivasyonunu inhibe eder. C vitamini soğuk algınlığı sıklık, süre ve şiddetini ve pnömoni insidansını azalttığı bulunmuştur. 6) Melatonin: NFkB ve NLRP3 inflamazom aktivasyonunu inhibe eder. Melatonin salınımının yaşla birlikte azalması; çocukların hastalığı daha hafif semptomlarla geçirmesini açıklayan mekanizmalardan biridir. Ayrıca melatonin, viral enfeksiyonlar sırasında oksidatif akciğer hasarını ve inflamatuvar hücre birikimini de azaltır. 7) Sambucus nigra (Elderberry-Kara mürver): Preklinik çalışmalarda kara mürverin, Humancoronavirus NL63'ün (HCoV-NL63) replikasyonu ve viral bağlanmasını engellediği gösterilmiştir. Sambucusun en çok erken enfeksiyon evresinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Sambucus, proinflamatuvar sitokinleri arttırdığı için, enfeksiyon semptomları olan veya virüs saptanan hastalarda kesilmelidir. İnflenzada mürver kullanımı için kanıt düzeyi B'dir. 8) D Vitamini: D vitamini NLRP3 inflamazom aktivasyonunu, D vitamini reseptörlerinin aktivasyonunu ise IL-1 β sekresyonunu azaltır. Ancak 1,25(OH)D vitamini IL-1 β seviyelerini arttırdığı da bilinmektedir. Bu nedenle dikkatli kullanılması ve enfeksiyon belirtileri olanlarda kesilmesi önerilebilir. Semptomatik hasta veya COVID-19 testi pozitif olanlarda kaçınılması gerekenler: İnflamatuvar sitokinlerin COVID-19 patojenitesi, sekonder hemofagositik lenfositik olarak adlandırılan "sitokin fırtınası" göz önüne alındığında; bu sitokinleri arttıran immünoestimülatör ajanların düzenli ve yüksek doz kullanımından kaçınmak gerekebilir. Kesin kanıtlar olmadığı için, enfekte bireylerde IL-1 β ve/veya IL-18 üretimini aktive edici ajanların (kara mürver - sambucus nigra, tıbbi mantarların izole polisakkarit özleri, ekinezya angustifolia ve ekinezya purpurea, karaçam arabinogalactan ve D vitamini) kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Semptomatik hasta veya COVID-19 testi pozitif olanlarda muhtemelen güvenli olanlar: Yaygın kullanılan bazı doğal immünoestimülatör ve antiviral ajanların, IL-1 β veya IL-18'i arttırmadığı, aksine bu sitokinleri azaltarak bağışıklık homeostazisini eski haline getirebileceği gösterilmiştir. Yine de bu ajanların enfeksiyondaki kesin yararı bilinmemektedir. Bu ajanlara örnek olarak sarımsak, kuersetin, geven otu, miçelyum mantar özleri ve blazei mantarı özü, nane, hint ekinezyası, yeşil çay ve yeşil çay özleri, çinko, A ve C vitamini sayılabilir. Sonuç olarak, COVID-19 ile ilgili bilgiler ve yaklaşımlar hızla değişmektedir. Şimdiye kadar COVID-19 enfeksiyonu için klinik olarak kanıtla dayalı tamamlayıcı önleme veya tedavi önerilerinin olmadığını ve bu önlemlerin; düzenli el yıkama, sosyal mesafenin korunması, gibi mevcut önerilere ek faktörler olabileceği unutulmamalıdır.

Alscher L, Weil A, Horwitz R, et al. Integrative considerations during the COVID-19 pandemic. Explore (NY). 2020 Mar 26. doi: 10.1016/j.explore.2020.03.007. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550830720301130?via%3Dihub>

Hastane Başvurusu Sonrası COVID-19’lu Hastada Kardiyopulmoner Resüsitasyon

Özetleyen: Uz. Dr.Ethem Yıldız (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Bingöl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

Özet: Normal zamanlarda ‘önce zarar verme’ ilkesi doktorun her hastasına yaklaşımı için geçerli olmuştur. Pandemiler sırasında ise etik zorunluluklar değişime uğramış, sadece hastanın güvenliğini değil klinisyenin ve toplumun güvenliğini de düşünmek gerekmiştir. Covid-19 hastalarının kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) girişimine ilişkin kılavuzlar, hem hastalar hem de personel için faydalar ve risk dengesi gözetildiğinde fikir ayrılıkları oluşturmuştur. CPR girişiminde bulunmama kararı, hasta ile klinisyen arasında bu kırılğan durumun anlaşıldığı veya kardiyak arrestin geri dönüşü olmayan bir ölme sürecinin son aşaması olduğu ve potansiyel faydaların risklere göre daha ağır bastığı durumlarda verilmektedir. CPR ile ilgili en iyi kararlar geniş bir iletişim ile verilmekte, arrestten önce böyle bir görüşme gerçekleşmemiş ise genel eğilim ‘hasta ve diğer kişilerin güvende olduğu şartlarda’ CPR’ı yapmaktan yana olmuştur. CPR girişiminde aerosol ve damlacık üretimi yoluyla viral bulaş riskleri hakkında çok az kanıt vardır. Eylemin etkinliği de duruma göre değişmektedir. Sağlık çalışanlarının mevcut olmadığı ve arreste şahit olanların yakın temasta olduğu, evde kardiyak arrest vakalarında ise bulaş risk oranı daha fazladır.

On yıllardır doktorlar,boş yere olacağını umsalar bile CPR yapmışlardır. ‘Mümkün olan herşeyi yapmak’ etik bir rahatsızlık duymadan bir sonraki göreve geçmenin güvencesi olmuştur. Resüsitasyon yapmış olmak, özellikle hastanın ölümünden önce prognoz ve tedavi süreçleri tartışılmadıysa, yaşlı hasta yakınları ile konuşma sürecinin daha kolay geçmesini sağlamıştır. Entübasyon ve ventilasyon ihtiyacı olan Covid-19’lu hastaların hayatta kalma oranlarının düşük, arrest sonrası hayatta kalma oranının ise daha düşük olması muhtemeldir. Myokarditi olan veya covid 19’un diğer kardiyak komplikasyonları görülen hastalar içinde defibrilasyondan fayda görebilecek istisnalar olabilir. Kötüleşen ve kardiyak arresti önlemek için müdahale edilen (entübasyon ve ventilasyon ile solunum desteği) Covid-19’lu hastaları tespit etmek etik bir zorunluluktur. Kötüleşmeleri halinde optimal bakımın yapılacağı hakkında güvence verilmeli ve kardiyak arrest yaşamaları durumunda olası prognoz hakkında hastalar ve yakınları ile dürüstçe konuşulmalıdır. Covid-19 hastaları arasında beklenmedik arrestin çok az olması hedeflenmelidir.

Bu pandemi, CPR’daki risk-yarar dengesini ‘denemekten zarar gelmez’den ‘hastaya yararı çok az ve potansiyel olarak çalışana belirgin zararı var’a doğru değiştirmiştir. Gelişmiş kişisel korunma olmadan Covid-19’lu hastaların CPR girişiminde bulunmama argümanı haklı görülebilir. CPR’ın Covid-19 hastalarındaki düşük başarı şansının, uygulamada değişiklikler getirdiğini ve bunun herkesi koruma konusunda gerekli olduğu kamuoyuna dürüstçe anlatılmalıdır. Tedavinin hedefleri konusunda klinisyenin, hastanın ve yakınlarının erken karar vermeleri gereklidir.

Bir pandemide çalışma ve risk değerlendirme yöntemleri değişmelidir. ‘Zarar vermeme’ gerekli ama yetersiz bir prensiptir. Covid-19 hastaları, enfekte olmamış diğer hastalar ve sağlık çalışanları için en iyi sonuçları sağlayan ve zararı en aza indiren uygulamalar benimsenmelidir.

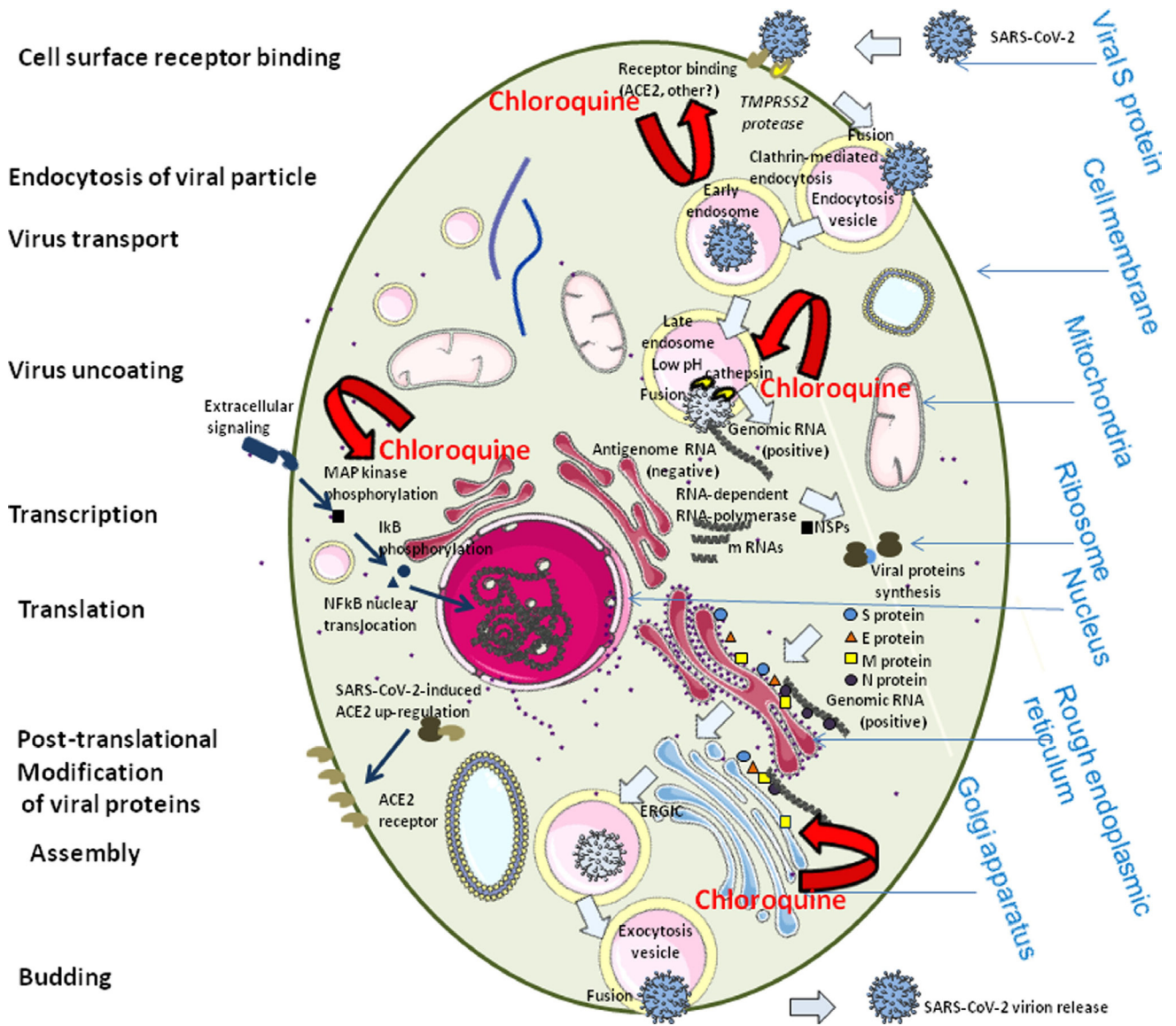
Fritz, Zoë, and Gavin D. Perkins. ‘Cardiopulmonary resuscitation after hospital admission with covid-19.’ BMJ 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1387>

Klorokin koronavirüse karşı antiviral etkileri hakkında yeni bilgiler: COVID-19 için ne beklenir?

Özetleyen: Uzm. Dr. Mehmet Fatih Elverişli (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Ünye Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları, Ordu

Özet: Klorokin, 1934'te bulunan bir amin asidotropik kinin formudur. Kinin, Peru'ya özgü Cinchona ağaçlarının kabuğunda bulunan bir bileşiktir ve sıtmada tercih edilen, ayrıca otoimmün hastalıklarda kullanılan bir ilaçtır. Klorokin ve 4-aminokinolin ilaç hidrosiklorokin ile aynı moleküler familyaya aittir. Oral formu hidrosiklorokin sülfat formundadır. Hidrosiklorokin, hızlı gastrointestinal emilim ve böbrek eliminasyonu ile klorokininkine benzer farmakokinetiğe sahiptir; fakat bu ilaçların klinik endikasyonları ve toksik dozları biraz farklıdır. Hidrosiklorokin, sıtmaya karşı klorokin kadar aktif ve daha az toksiktir, yüksek dozları çok iyi tolere edilebilir. Ancak, klorokine dirençli *P. falciparum*'a karşı çok daha az aktiftir. Klorokinin HIV ve inflamasyon ile ilişkili diğer virüslerin çoğalma döngülerini engellediği gösterilmiştir. *In vitro* ortamda klorokin; kuduz, poliovirüsü, HIV, Hepatit A, C, influenza A, B, Kırım -Kongo kanamalı ateş virüs ve ebola virüsü kadar çeşitli RNA virüsleri ile Hepatit B ve HSV gibi DNA virüslerine karşı antiviral aktivitesi gösterilmiştir. Bu etkiler SARS-CoV-2 pandemisinde klorokini gündeme getirmiştir. Klorokinin antiviral özelliği virüsle enfekte kişilerin tedavisinde teyit edilmiş ancak dozu, tedavi süresi doğrulanmamıştır. Koronavirüsler ile ilgili olarak, klorokinin potansiyel terapötik yararları özellikle SARS-CoV-1 için rapor edilmiştir. Klorokin ayrıca HCoV-229E'nin epitelyal akciğer hücre kültürlerinde replikasyonunu *in vitro* olarak inhibe eder. Yeni doğan farelerin HCoV-O43 koronavirüsü ile ölümcül enfeksiyonlarının, anne sütünden klorokin uygulanarak önlenilebileceği bildirilmiştir. *In vitro* deneyler, rekombinant bir HCoV-O43 koronavirüsü üzerinde klorokinin güçlü bir antiviral etkisi göstermiştir. *In vitro* çalışmalarda MERS-CoV a karşı aktif olduğu bildirilmiş olsa da bu gözlem tartışmalıdır. Son zamanlarda, Çin Ulusal Biyoteknoloji Geliştirme Merkezi klorokini; SARS-CoV-2'ye karşı umut verici üç ilaçtan biri olarak belirtti ve tedavi kılavuzlarına klorokinin eklenmesi önerildi. Çin'deki ön raporlara göre, klorokin ile tedavi edilen yaklaşık 100 enfekte hastanın kontrol grubuna göre ateşinin daha hızlı düştüğü ve radyolojik düzelmenin daha hızlı olduğu; bununla birlikte ciddi bir yan etkileri olmamıştır. Klorokin ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tedavisi için Çin ve yurtdışında ilk kullanılan moleküldür. Bu ilacın sıtma tedavisinde uzun süre kullanımı; kısa süreli kullanımda güvenli gösterilmesine rağmen, kümülatif doza bağlı küçük maküler retinopati riskini ve kardiyomiyopati gibi ciddi yan etki varlığı göz ardı edilemez. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda klorokin tedavisinin olumsuz etkileri konusunda araştırma gerekse de klorokin şu anda insanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının tedavisi için mevcut en iyi adaylar arasındadır. Etki mekanizmaları: Klorokin, incelenen patojene göre değişik etki mekanizmaları olan bir ilaçtır. Klorokin, hücre yüzey reseptörlerine bağlanan viral partikülleri önleyerek viral siklusun bir ön giriş aşamasını inhibe edebilir. Sialik asitlerin biyosentezinde rol oynayan UDP-N-asetilglukosamin 2-epimerazların yapısal bir komşusu olan kinon redüktaz 2'yi inhibe eder. Sialik asitler, hücre transmembran proteinleri üzerinde bulunan şeker zincirlerinin uç noktasında bulunan asidik monosakkaritlerdir ve ligand tanınmanın kritik bileşenleridir. Klorokinin sialik asit biyosentezi ile olası etkileşimi, bu ilacın geniş antiviral spektrumunu açıklayabilir, çünkü koronavirüsler reseptör olarak sialik asit kısımlarını kullanır. Klorokinin potent anti-SARS-CoV-1 etkileri, virüs yüzey reseptöründeki bir glikolizasyon eksikliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. Klorokin ayrıca i zarflı virüslerin pH'a bağlı endozom aracılı viral girişine müdahale ederek virüs replikasyonunun başka bir erken aşamasını bozabilir. İnhibisyon mekanizması muhtemelen endositozun önlenmesini ve/veya endozomal pH'ın hızlı yükselmesini ve virüs-endozom füzyonunun ortadan kaldırılmasını içermiştir. Klorokinin birçok koronavirüsün *in vitro* replikasyonunu inhibe edebildiği gösterilmiştir. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV-1 gibi ACE2'ye bağlı hücre içine girişi; klorokinin ACE2 reseptör glikozilasyonuna da müdahale ederek SARS-CoV-2'nin hedef hücrelere bağlanmasını önlediği hipotezini ortaya atmıştır. Yapılan çalışmalar SARS-CoV ve MERS-CoV akciğerdeki ACE2 ekspresyonun upregüle ederek virüsün çoğalmasını ve yayılmasını hızlandırdığını bildirmiştir. SARS-CoV-2 sialik asitleri hedefliyorsa, bu etkileşim klorokin tedavisinden etkilenecektir. Bugün, ön veriler klorokinin SARS-CoV-2'nin lizozomlarını asitleştirmeye çalıştığını ve muhtemelen katepsinleri inhibe ettiğini ve otofagozoma yol açtığını göstermektedir. SARS-CoV-2 ile hedef hücrenin moleküler çaprazlanması MAPK gibi kinazları inhibe eden klorokin tarafından engellenebilir. Klorokin ayrıca M proteininin proteolitik işlenmesine müdahale edebilir ve virüsün tomurcuklanmasını engelleyebilir. Son olarak, COVID-19 hastalığında bu ilaç pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini azaltarak ve/veya anti-SARS-CoV-2 CD8 + T-hücrelerini aktive ederek dolaylı olarak etki edebilir. Yorum: Yakın zamanda Fransız araştırmacılar tarafından yayınlanan bu çalışma hidrosiklorokin ve azitromisin kombinasyonunun COVID-19 hastalığında yüksek oranda kür sağlayacağı hipotezine dayanak olmuştur.

Devaux, Christian A.et al. "New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?." IntJ Antimicrobial Agents (2020): 105938.



Kritik Hastalığı Olan 5 COVID-19'lu Hastanın Konvelesan Plazma İle Tedavisi

Özetleyen: Dr. Aslı Öncel (Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu üyesi)
Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: Çin, Wuhan'dan başlayan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) salgını dünya çapında hızla yayılmış, 18 Mart 2020 itibarıyla yaklaşık 195 ülkeden vaka bildirilmiştir. COVID-19 için spesifik terapötik ajan veya aşı mevcut değildir. Remdesivir ve Favipiravir gibi çeşitli tedaviler araştırılmaktadır, ancak bu ilaçların antiviral etkinliği henüz bilinmemektedir. Ebola virüsü, Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV), SARS-CoV, H5N1 influenza ve H1N1 influenza viral enfeksiyonlarında da konvelesan plazma tedavi uygulanan hastalarda, kontrol veya steroid tedavisi alan hastalara göre daha düşük ölüm, daha düşük yoğun bakım yatış gereksinimi ve daha yüksek taburculuk oranları bildirilmiştir.

Bu bilgiler ışığında, SARS-CoV-2 ile enfekte kritik hastaların tedavisinde konvelesan plazma transfüzyonunun yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada 20 Ocak-25 Mart 2020 tarihleri arasında Shenzhen, Çin'de enfeksiyon hastalıkları bölümünde plazma transfüzyonu uygulanan hastaların klinik verileri bildirilmiştir. Alıcılar, 36-73 yaşları arasında, doğrulanmış COVID-19 tanılı, ikisi kadın olan 5 hastadır. Hastalar akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tanısı konulan, antiviral tedaviye rağmen hızlı progresse olan ciddi pnömoni ve devamlı yükselen viral yük, PAO₂ / FİO₂ <300, mekanik ventilatör desteği kriterlerini sağlamaları halinde çalışmaya dahil edilmişler. Kritik durum kabul edilme kriterleri ise mekanik ventilasyon (MV) gerektiren solunum yetmezliği, uygun sıvı tedavisine rağmen vazopressör tedavisi gerektiren ve yüksek laktat seviyesi (> 2 mmol) olan şok, yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gereken diğer organ yetmezlikleri kriterlerinden herhangi birine sahip olma olarak belirlenmiştir. Hastaların SARS-CoV-2 viral yükleri negatif oluncaya kadar antiviral tedavilerine devam edilmiştir. Hastaların hiçbiri daha önceden sigara içmemiştir ve 4'ünde komorbid hastalık bulunmamaktadır. T

üm hastalar tedavi sırasında MV altında, antiviral tedavi ve metilprednizolon tedavisi alan hastalardır. Konvelesan plazma başvurusundan 10-22 gün sonra uygulanmıştır. Donörler, daha önce laboratuvar onaylı COVID-19 teşhisi konulan ve daha sonra SARS-CoV-2 ve diğer solunum virüsleri negatif sonuçlanan, en az 10 gün asemptomatik izlenmiş olan hastalar arasından seçilmiştir. Serum SARS-CoV-2 spesifik ELISA antikor titreleri 1:1000'den yüksek ve nötralize edici antikor titreleri 40'tan yüksek ölçülmüş olan beş donörün yaş aralığı 18-60 arasındadır. Alıcıların serumları alınıp transfüzyondan bir gün önce ELISA ve nötralize edici antikor titreleri test edilmiştir. Her donörden aferez ile 400mL plazma elde edilmiş ve aynı gün hemen alıcılara uygulanmıştır. Alıcıların ABO kan grupları, konvelesan plazma donörü ile potansiyel uyumluluk için belirlenmiş ve her biri, aynı gün içerisinde 200-250 ml, 2 ardışık (toplamda 400mL) ABO uyumlu konvelesan plazma almışlardır. Plazma transfüzyonunu takiben 3 gün içinde tüm hastaların vücut sıcaklıkları normale dönmüş, SOFA skorları 2-10 aralığından 1-4 aralığına gerilemiştir. PAO₂ / FİO₂ transfüzyon öncesi 172-276 aralığından, transfüzyon sonrası 12. günde 284-366 aralığına yükselmiştir. Viral yükler transfüzyondan sonraki 12 gün içinde azalarak negatifleşmiştir. Tedaviden sonra dört hastanın CRP, prokalsitonin ve IL-6 inflamatuvar değerleri, bir hastanın CRP ve prokalsitonin değerleri azalmıştır. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde transfüzyonun üçüncü gününde bir hastada radyolojik regresyon, diğer hastalarda kademeli rezolüsyon izlenmiştir. Plazma transfüzyonu öncesinde MV altında takip edilen hastaların 3'ü transfüzyon sonrası MV'den ayrılmış ve taburcu edilmiştir (kalış süreleri ortalama 53 gün). Bir hasta plazma tedavisi sırasında ECMO altındayken, transfüzyonun beşinci gününde ECMO'dan ayrılmıştır.

Çalışmanın yayınlandığı tarihte halen hastanede yatmakta olan diğer iki hastanın tedavinin 37. gününde ve stabil seyrettiği bildirilmiştir. Donörlerden alınan, yüksek spesifik IgG ve IgM titrelerinin yüksekliği ELISA ile doğrulanmıştır. Konvelesan plazma transfüzyonundan üç gün sonra alıcıların IgG ve IgM titrelerinde artış olduğu ve bu titrelerin yedi gün korunduğu saptanmıştır. Ayrıca, 5 alıcının viral enfeksiyonunun kısıtlanması için hayati önem taşıyan nötrleştirici antikor titreleri, plazma transfüzyonundan sonra önemli ölçüde artmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada, konvelesan plazmadan gelen antikorların virüsün temizlenmesine ve semptomların iyileşmesine katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada, tüm hastalara, eş zamanlı uygulanan interferon ve lopinavir/ritonavir içeren antiviral ajanlar da kullanılması viral klirens katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmüştür, serinin kontrolsüz vaka serisi olması ve sınırlı örneklem büyüklüğü olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak bildirilmiştir.

Chenguang Shen, PhD; Zhaoqin Wang, PhD; Fang Zhao et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma JAMA. March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783

Konvalesan plazma tedavisinin ağır COVID-19 hastalarında etkinliği

Özetleyen: Araş.Gör. Ümran Özden Sertçelik (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Ankara

Özet: Çin'de Aralık 2019'da ortaya çıkan SARS-CoV-2 hastalığı ile tüm dünyada mücadele devam etmektedir. Etkili aşı ve spesifik antiviral ilaçlar bulunmadığından, özellikle ağır hastaların tedavisi için alternatif bir strateji arayışı devam etmektedir. Convalesan plazma (CP) tedavisi, yüz yıldan uzun süredir birçok bulaşıcı hastalığın önlenmesi ve tedavisinde uygulanmaktadır. Son yirmi yılda salgınların tedavisinde başarıyla uygulanmıştır. SARS, MERS ve influenza tedavilerinde uygulanan CP ile ilgili 32 çalışmanın meta analizinde, CP tedavisinin plaseboya göre mortaliteyi azalttığı görülmüştür (OR:0.25; % 95 GA, 0.14-0.45). COVID-19'un virolojik ve klinik özellikleri SARS ve MERS'e benzerlik gösterdiğinden CP tedavisinde bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, 23 Ocak 2020-19 Şubat 2020 arasında, üç hastanede CP tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası CP transfüzyonunun güvenliği, ikincil sonlanım noktası CP transfüzyonundan sonraki 3 gün içinde klinik semptomların (ateşin olmaması, dispnenin azalması ve oksijenizasyonun normale dönmesi), laboratuvar ve radyolojik parametrelerin iyileşmesi (akciğer lezyonlarının farklı emilim dereceleri) olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya alınan 10 hasta, DSÖ ve Çin rehberlerine göre ciddi COVID-19 tanısı konulan ve RT-PCR ile doğrulanmış hastalardır. CP tedavisi için uygun hastaların bu 4 kriterden en az ikisinin karşılanması şartı aranmıştır: 1) yaş ≥ 18 y, 2) solunum sıkıntısı varlığı (SS ≥ 30 /dk), 3) istirahatatta oda havası saturasyonu < 93 , 4) PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg. Plazma veya bileşenlerine (sodyum sitrat) karşı alerji öyküsü varlığı, CP transfüzyonu için uygun olmayan ciddi organ disfonksiyonu gibi genel durum bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Donör kriteri olarak; üç günden daha uzun süredir vücut ısısının normal seyretmesi, solunum yolu semptomlarının düzelmesi ve 24 saat ara ile bakılan SARS-CoV-2 PCR testinin iki kez negatif saptanmış olma şartları aranmıştır. Aferez, bir Baxter CS 300 hücre ayırıcısı kullanılarak 40 (ortanca yaş 42) hastadan plazma toplanmıştır. Yaş ve vücut ağırlığına bağlı olarak her vericiden 200 -400 mL ABO uyumlu bir plazma numunesi alınmış ve her bir örnek, herhangi bir deterjan veya ısı işlem yapılmadan 4° C'de 200 mL'lik paketler halinde bölünerek saklanmıştır. CP daha sonra tıbbi plazma virüs inaktivasyon kabini içinde 30 dakika boyunca metilen mavisi ile muamele edilmiştir. Plazmanın nötrleştirici aktivitesi belirlendikten sonra Wuhan Virology Enstitüsü, Çin Bilimler Akademisi'nin yüksek biyogüvenli seviye (BSL-4) laboratuvarında SARS-CoV-2 virüsü kullanılarak nötralizasyon indirgeme testi yapılmıştır.

Nötrleştirme aktivitesi > 1 : 640 olan 200 mL etkisizleştirilmiş CP'nin bir dozu, DSÖ kan transfüzyon protokolüne göre 4 saat içinde hastalara uygulanmıştır. Tüm hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmekte olup hastalara antiviral tedavi, diğer destekleyici tedaviler, koenfeksiyon varlığında antibiyotik/antifungal tedavi, bazı hastalarda glukokortikoid tedavi verilmiştir. Hastaların bakteriyel koenfeksiyon varlığı, hastaneye yatışından sonraki 48 saat içinde solunum, idrar veya kan kültüründen alınan pozitif bir kültür ile tanımlanmıştır. Akut böbrek yetmezliği, akut koroner sendrom, miyokardit, ARDS ve nozokomiyal enfeksiyon gibi komplikasyonlar da kaydedilmiştir. CP tedavisi öncesi ve sonrasında serum SARS-CoV-2 RNA takipleri 2-3 günde bir tekrarlanmıştır. Klinik semptomlar günlük, biyokimyasal testler (günlük/günaşırı) takipleri kaydedilmiştir. BT taraması 3-5 günde bir tekrarlanmıştır. CP uygulanan 10 hastanın median yaşı 52 ve 6'sı erkektir. Hastaların semptomların başlamasından hastaneye kabulüne kadar geçen süre ortalama 6, CP transfüzyonuna kadar ortalama 16 gün geçmiştir. Hastaların en sık semptomları ateş, öksürük ve nefes darlığı iken 4 hastada (kardiyovasküler ve/veya serebrovasküler hastalık ve esansiyel hipertansiyon) komorbid hastalık kaydedilmiştir. Altı hastaya IV metilprednizolon verilmiştir. Toraks BT'de 7 hastada multilobler tutulum ve 4 hastada interlobüler septal kalınlaşma saptanmıştır. CP tedavisinden önce 3 hasta mekanik ventilatör desteği, 3 hasta yüksek akım oksijen desteği, 2 hasta nazal oksijen desteği altındayken CP tedavisi sonrası tüm hastaların oksijenizasyonunda düzelme saptanmıştır. CP tedavi sonrası 10 hastada tüm semptomlar 1-3 gün içinde kaybolmuştur. Tedaviden beş gün sonra Toraks BT görüntülerinde regresyon kaydedilmiştir. Lenfositopeninin düzelme eğilimine girdiği, CRP, ALT, AST ve total bilirubin değerlerinin düştüğü izlenmiştir. CP tedavisinden önce ve sonra nötralizan antikor düzeyleri bakılan 9 hastanın 5'inde bu düzeyin 1/640'ın üzerine çıktığı, 4 hastada aynı düzeyde kaldığı belirlenmiştir. Tedaviden sonra hastaların SARS-CoV-2 RNA'larının izleyen günlerde (3 hastada 2. gün, 3 hastada 3. gün, 1 hastada 6. gün) azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar CP'nin serum SARS-CoV-2 üzerindeki nötralizan etkisini desteklemektedir. Tedaviden sonra iki hastada yüzde kızarıklık oluşmuş olup takibinde bu durum düzelmiştir. CP transfüzyonundan sonra ciddi advers reaksiyonlar veya güvenlik olayları kaydedilmemiştir.

Virüse karşı humoral bağışıklık sağlamış, iyileşen COVID-19 hastalardan elde edilen CP, SARS-CoV-2'yi nötralize edebilen ve patojeni kan ve akciğerlerden temizleyebilen çok miktarda nötralize edici antikor içermektedir. Bu çalışmadan sonra CP tedavisi ile ilişkili cevap bekleyen iki konu: uygun nötralizan antikor titresini ve uygun tedavi zamanının belirlenmesidir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları: hastaların aldıkları ek standart tedaviler, bazı hastalarda steroid kullanılması, CP tedavisinin semptomların başlamasından ortalama 16 gün sonra uygulanması ve tedavi sırasında sitokinlerin dinamik değişiklerinin belirlenememesidir.

Sonuç olarak bu çalışma COVID-19 hastalığından iyileşen hastaların yüksek nötralize edici antikor titreleri ile değerli bir donör olabileceği yönünde umut verici olmakla birlikte CP tedavisi için rando-minize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Duan K.et.al “Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients” Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 6. <https://www.pnas.org/content/early/2020/04/02/2004168117.long>

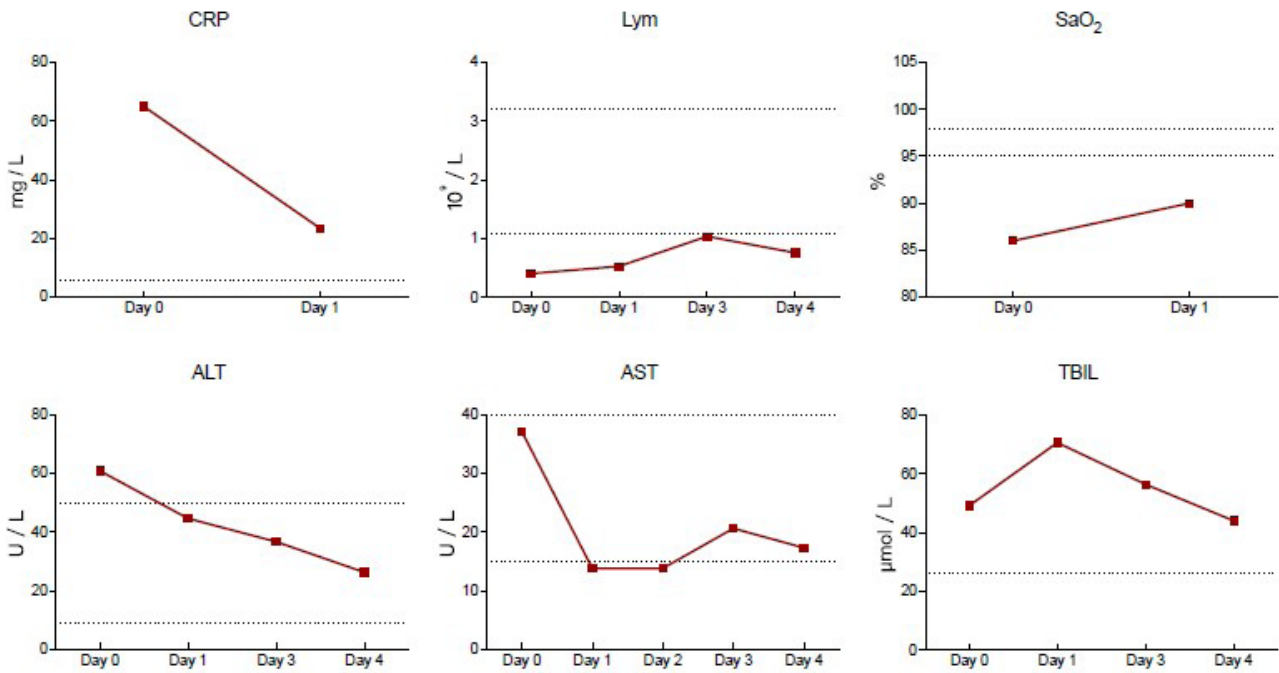


Fig. 3. Change of laboratory parameters in patient 1. The x axis represents the day post-CP transfusion. The dotted horizontal line represents the reference value range.

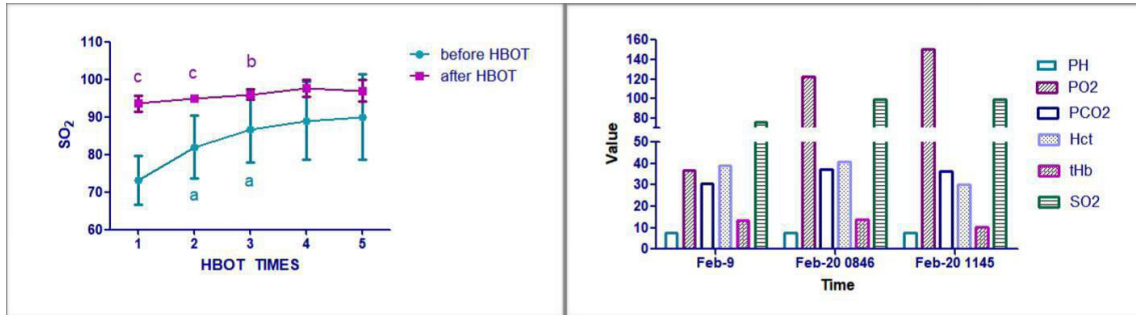
Yaygın COVID-19 pnemonisi olan vakaların tedavisinde Hiperbarik Oksijen tedavisinin (HBOT) yeri ve kanıt raporu Amerikan deniz donanması tıp uzmanlığı merkezi program ekibi

Özetleyen: Asistan Dr. Ali Fırıncıoğulları (TTD Erken Kariyer Grubu Üyesi)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH

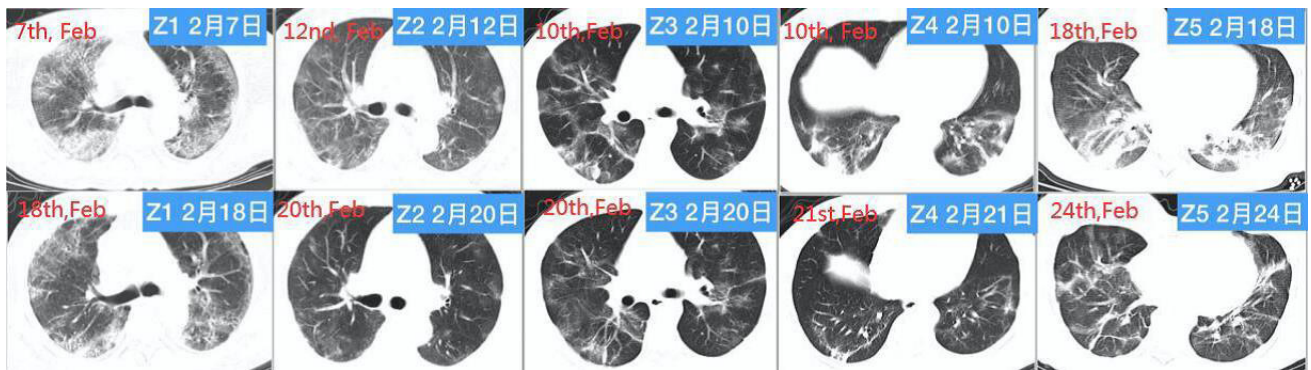
Özet: Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) tıp alanında ilk olarak 1956 yılında torasik cerrahi ameliyatlarında destekleyici tedavi olarak kullanılmıştır. Günümüzde ise tıp alanında birçok hastalıkta yaygın olarak kullanılmaktadır. HBOT'un diğer atmosferik oksijen tedavilerine göre avantajları vardır (Figür 1). HBOT'da gazların fiziksel özelliklerinden faydalanılır, çevredeki oksijenin parsiyel basıncı artırılır. Bu oksijen basıncının insan vücudunda en verimli şekilde, dokulara en iyi şekilde ulaşması sağlanır. İnsan vücudunun oksijen transferi ve taşıma kapasitesine olan ihtiyacını azaltır. HBOT'da oksijenin difüzyon oranı oldukça yüksek ve kanda çözünmesi daha hızlıdır ve maximum FiO₂'yi ortalama (1.6-2.8) kat artırılabilir. Hipoksemi, COVID-19 hastalarında klinik kötüleşmenin ana nedenidir ve HBOT en güçlü non-invaziv oksijen tedavisi olarak kabul görmektedir ve bu hastalarda HBOT; yüksek akım oksijen tedavisi veya MV'den daha etkili olabilir. HBOT'un semptomatik, hipoksemik ve yaygın pnemonisi olan COVID-19 hastalarda ileri çalışmalar devam etmektedir. Wuhan'da 5 ağır COVID-19 pnemoni hastasına başarılı bir şekilde HBOT uygulandı. HBOT öncesinde (5-8 lt dk) oksijen tedavisi altında alınan arteriyel kan gazları analizlerinde; PaO₂ 37-78 arasında iken tedavi sonrası oksijen saturasyonları %93'ün üzerine çıkmış, arteriyel kan gazları ise normal değerlerine gelmiştir. Ortalama (95-120) dakika uygulanan ilk HBOT sonrasında hastalardaki hipoksemi semptomları gerilemiş; dispne, göğüs ağrısı gibi semptomlar hızla düzelmiştir. HBOT tedavisi sonrasında hastaların biyokimyasal değerleri, lökosit yanıtları ve koagülasyon reaksiyonlarında düzelme görülmüştür. HBOT öncesi ve ortalama 4-7 HBOT seansı sonrasında radyolojik regresyon izlenmiştir (Figür). HBOT uygulanırken sağlık çalışanlarının enfeksiyon riski, normal servislerde çalışan sağlık personelleri kadardır. Tedavi sırasında ayrı bir kabinde bulunan hastalardan, 'Build in Breathing System' (BIBS) yardımı ile exhale edilen hava ayrı bir eksalasyon portu aracılığıyla atılmış; sağlık personeline ulaşmamıştır. Yapılan bu çalışmada hastalardan ekspriyum sonunda gelen hava; dezenfeksiyon solüsyonları yardımı ile filtrelenip, eksalasyon portu aracılığıyla atmosfere ulaştırılmıştır.

Sonuç olarak; HBOT COVID-19'da hipoksemi semptomlarını azaltmada daha etkili bir teknoloji olabilir. Diğer destekleyici tedavilerle beraber kullanıldığında hastalara daha iyi destek sağlayabilir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

https://www.ihausa.org/Hyperbaric_oxygen_therapy_in_the_treatment_ofCOVID-19_Severe_Cases.pdf. Amerikada Nisan 2020 ayı içerisinde başlanması ve Temmuz 2020'de tamamlanması planlanan çalışma: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04332081>



Hastaların tedavi öncesi ve sonrası oksijenasyonu



HBOT öncesinde (üsttek) ve sonrasında (alttaki) Toraks BT'ler

TMPRSS2 ve COVID-19: Rastlantı mı Fırsat mı?

Özetleyen: Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

Özet: SARS-CoV-2'nin değişken virülansı ve mortalitesini henüz açıklanamamıştır. Virüsün enfeksiyon mekanizmasında solunum ve sindirim sistemi yollarındaki epitel hücrelerinde bulunan bir yüzey proteini olan transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2)'nin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yazıda, günümüze kadar birçok kanser çalışmasında araştırılmış olan TMPRSS2'nin; koronavirüsler ve influenza ile ilişkisi özetlenmiş, COVID-19'den korunma ve potansiyel tedavi rolü değerlendirilmiştir. Koronavirüsler, influenza benzer şekilde, konağın hücreleri içine girmek ve yayılabilmek için TMPRSS2'yi kullanır. Virüsün hemaglutinin proteini, konakta ilk olarak solunum sistemi epitel hücrelerindeki ACE2 enzimine tutunur. Tutunduktan sonra hücre içine girmek için viral hemaglutinin bölünür ve işte bu aşama konağın başta TMPRSS2 olmak üzere proteazları ile ilişkilidir. TMPRSS-2'nin hücre içine giriş ve viral aktivasyondaki rolü; SARS-CoV-2, diğer koronavirüsler ve pandemiye neden olan influenza virüsleri için kanıtlanmıştır. In vitro ortamda, TMPRSS2'nin proteaz aktivite inhibitörü olan kamostat mesilat; SARS-CoV2'nin hücre içine girişini kısmen inhibe eder. H1N1 ile enfekte farelerden; TMPRSS2'nin inhibe edildiğinde, diğer vahşi tip farelere göre, yalnızca minimal enfeksiyon bulguları geliştirdiği, akciğer patolojisi gelişmediği, kilo kaybı ve mortalite izlenmediği gösterilmiştir. TMPRSS2 ilk olarak prostat kanseri ile ilişkilendirilmiş, androjen bağımlı olarak TMPRSS2'nin aşırı ifade edildiği gösterilmiştir. Ayrıca prostat kanseri gelişiminde anahtar rol oynayan ERG geni arasında füzyon varlığı da gösterilmiş, bu füzyonun prostat kanserinde (özellikle Avrupa kökenli erkeklerde) en sık saptanan genetik bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu bozukluk Asya kökenli ve siyah ırk erkeklerde ise daha nadirdir. Fare deneylerinde TMPRSS2 ile ilişkili olan prostat kanserlerinin metastaza daha yatkın olduğu gösterilmiştir. TMPRSS-2 ve ERG ilişkili prostat kanserlerinde insülin/insülin benzeri büyüme faktörü yolağının daha aktif olduğu, bu aktivitenin obezite ve metastaz riski ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. TMPRSS2 bronş epitel hücreleri ve tip II alveoler hücreler ve alveoler makrofajlardan daha fazla eksprese edilmekte; tip I alveoler hücrelerde hiç eksprese edilmemektedir. Akciğerde TMPRSS2 eksprese edici faktörlerin tanımlanması, TMPRSS2:ERG füzyonu gibi risk faktörleri ile örtüşerek viral enfeksiyonlar için yol gösterebilir. TMPRSS2'nin daha fazla eksprese edildiği 'tek nükleotid polimorf taşıyıcıların' influenzaya daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde COVID-19 ve influenza mortalitesi daha yüksektir. Bunun bir nedeni TMPRSS2'nin androjen bağımlı regülasyonu olabilir. Akciğerlerdeki TMPRSS2 ekspresyonu, en azından mRNA düzeyinde cinsiyetten bağımsızdır ancak mRNA ekspresyon düzeyleri cinsiyetler arasında değişebilir. Kadınlardaki az miktardaki androjen düzeyleri de TMPRSS2 ekspresyonu için yeterli olabilir. TMPRSS2 (ve TMPRSS2:ERG füzyon tümörleri) östrojene de yanıtı olabilir. Androjen reseptör-inhibisyonunu hedefleyen tedaviler COVID-19'un pulmoner semptomlarına ve mortaliteye yatkınlığı azaltmak için potansiyel seçenekler olabilir. Peki androjen sinyalinin ne düzeyde inhibisyonu viral enfeksiyona yatkınlığı azaltabilir? Akciğer veya diğer virüs giriş yollarındaki TMPRSS2'nin ne kadarı androjenlerle düzenlenmektedir? TMPRSS2'nin bronş epiteli ve tip II pnömositlerde androjen reseptörü bulunduğu gösterilmiştir. Akciğer adenokarsinomu hücrelerine androjen verildiğinde TMPRSS2 transkripsiyonunun 2 kattan fazla arttığı görülmüştür. Ama henüz bu tedavilerin kanserli olan veya olmayan solunum epitelinde TMPRSS2 ekspresyonunun baskılayıp baskılamayacağı bilinmemektedir. Bu bağlamda prostat kanseri için androjen reseptör sinyal inhibitörleri kullanan hastalarla sağlıklı akciğer dokusundaki TMPRSS2 ekspresyonu karşılaştırılabilir. Yıllardır kullanılan antiandrojenler olan enzalutamid, apalutamid, darolutamid veya kimyasal gonadal ablasyon; TMPRSS2 ekspresyonunu azaltır. Bu tedaviler, her iki cinsiyette de SARS-CoV-2 etkinliği kanıtlanırsa kullanılabilir. Eğer TMPRSS2 östrojen reseptör aktivitesiyle de inaktive olabildiği gösterilirse, bu yönde tedaviler de düşünülebilir. Androjen reseptör tedavilerinden başka, TMPRSS-2'nin direk inhibisyonu da hedeflenebilir. Direk TMPRSS2 hedeflemese de kamostat, nafamostat, aprotinin aerosollerinin TMPRSS2 proteaz aktivitesini azaltır. Kamostatın COVID-19 etkinliği için faz 1 ve faz 2 çalışmaları başlamıştır. Kamostatın TMPRSS2'den başka tripsin benzeri proteazları inhibe ederek potansiyel toksisitesi merak konusudur. Preklinik çalışmalarda bromeksinin TMPRSS2 aktivitesini azalttığı, metastazı engellediği ve sistemik toksisiteye neden olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, TMPRSS2 koronavirüs ve influenza enfeksiyonlarının patogeneğinde anahtar rol oynar. Kanser odaklı çalışmalar; viral enfeksiyonlara yatkınlığın androjen regülasyonu ve farklı TMPRSS2 ekspresyonu ile açıklanabileceğini göstermiştir. COVID-19'un değişken klinik sonuçlarının nedeni; TMPRSS2 polimorfizmi veya farklı TMPRSS2 ekspresyonu olabilir. TMPRSS2 odaklı potansiyel tedavinin androjen yolağının bloğu mu, proteaz inhibitörleri ile direk inhibisyonu yoluyla mı olabileceği araştırılmalıdır.

Stopsack KH, et al. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention? Cancer Discovery, 2020, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451. <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/candisc/early/2020/04/10/2159-8290.CD-20-0451.full.pdf>

FDA onaylı ilaç İvermektinin SARS-CoV-2 replikasyonunun in vitro inhibisyonundaki rolü

Özetleyen: Uzm. Dr. Canan Gündüz Gürkan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet: FDA onaylı geniş spektrumlu bir anti-parazitik ilaç olan ivermektinin son yıllarda pek çok virüse karşı in vitro ortamda antiviral etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır. İvermektin, ilk olarak HIV-1'de proteinlerin nükleer aktarımını inhibe ederek replikasyonu engellemesi üzerinden tanınmış olmakla beraber; aynı mekanizma üzerinden Simian virus SV40 ve Dengue virus (DENV) enfeksiyonlarında da etkili olmuştur. İvermektin, DENV 1-4, Batı Nil Virüsü, Venezuela at ensefalit virüsü (VEEV) ve influenza gibi RNA virüsleri yanı sıra yalancı kuduz virüsünde de (PRV) in vitro and in vivo etkinlik göstermesi açısından önemlidir. İvermektinin etkinlik gösterdiği RNA virüslerinde importin (IMP) $\alpha/\beta 1$ proteini üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir. COVID-19 pandemisi etkeni, tek zincirli bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 ile yakın ilişkili SARS-CoV proteinleri üzerine yapılan çalışmalarda, IMP $\alpha/\beta 1$ 'in; nükleokapsid proteininin sinyal bağımlı nükleositoplazmik kapağı üzerinden konak hücre bölünmesini etkiliyor olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, SARS-CoV yardımcı proteini ORF6'nın da endoplazmik retikulum/golgi cismindeki IMP $\alpha/\beta 1$ 'yi ayırarak STAT-1 transkripsiyon faktöründeki antiviral aktiviteyi antagonize ettiği gösterilmiştir. Mevcut bulgulardan yola çıkılarak ivermektinin SARS-CoV-2 nükleer transport aktivite inhibisyonunda da etkin olabileceği düşünülmüştür. Çalışma kapsamında SARS-CoV-2 ile enfekte edildikten sonra ivermektin ya da DMSO eklenen Vero/hSLAM hücrelerinde 24. saatte ivermektin eklenen gruptaki supernatant ve hücre ilişkili viral RNA'larda sırasıyla %93 ve %99.8 azalma izlenmiştir. İvermektin uygulanan grupta 48. saat sonunda viral RNA'da 500 kat daha fazla azalma olduğu izlenmiş ve böylelikle 48. saat itibarıyla gerekli tüm viral materyalin etkin bir şekilde kaybının sağlanmış. 72. saat sonunda viral RNA'da daha fazla bir azalma olmamış olması da bu bulguyu desteklemiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte hücrelere 2 saat sonra seri dilüe ivermektin uygulanıp 48. saat sonunda RT-PCR ile hücreler toplandığında, yukarıda bahsedilen etkilerin izlendiği tekrar görülmüştür. İvermektinin her hangi bir konsantrasyonunda toksisite izlenmemiştir.

Mevcut bulgular, ivermektinin in vitro ortamda SARS-CoV-2 izolatına yönelik antiviral etkinliği olduğunu ve tek doz ivermektinin 24-48. saat sonunda sistemimizdeki viral replikasyonu kontrol ettiğini göstermektedir. Çalışmada bu etkinin yüksek ihtimalle IMP $\alpha/\beta 1$ 'nin aracılık ettiği viral protein nükleer girişlerinin inhibisyonu üzerinden olduğu hipotezi savunulmaktadır. Bu mekanizmanın SARS-CoV-2 olgusunda kanıtlanması ve spesifik SARS-CoV-2 ve etkilediği konakların tanımlanması, gelecekteki çalışmalar için önemli olacaktır. SARS-CoV-2'ye yönelik etkili bir anti-viral tedavinin geliştirilerek hastalara erken dönemde uygulanması; viral yükün azaltılmasını sağlayacak, ağır hastalık progresyonunu ve bulaştırıcılığı önleyecektir. İvermektin, parazitik enfeksiyonlarda kullanılmakta olduğu için insanlardaki güvenilirliği dozdan bağımsız olarak kanıtlanmıştır. Sadece gebelikte kullanımına yönelik yeterli kanıt mevcut değildir.

İvermektinin COVID-19 için olası yararlarını değerlendirmek için, kullanılmakta olan onaylı kullanım şeklini taklit edecek şekilde, çoklu ekleme rejimini incelemek gerekecektir. Deng virüsüne yönelik Tayland'da yapılan Faz 3 çalışmada ivermektinin güvenli olmasına rağmen etkili bulunmamış olmasının da ilaç dozlarıyla ilgili olup daha detaylı farmakokinetik incelemeyi hak ettiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, insanda güvenilirliği kanıtlanmış bir anti-parazitik ilaç olarak kullanılmakta olan ivermektinin in vitro ortamda 48 saat içinde SARS-CoV-2 virüsünün replikasyonunu tama yakın azalttığı izlenmiştir ve COVID-19 için potansiyel spesifik bir anti-viral ilaç olabilmesi açısından büyük önem arz etmektedir.

Leon Caly, Julian D. Druce, Mike G. et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, Antiviral Research, 2020 (pre-proof) <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.

Metronidazol; COVID-19 Tedavi Rejiminde Olası bir Tedavi

Özetleyen: Uz. Dr. Neslihan Köse (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Bilecik Devlet Hastanesi

Özet: COVID-19 enfeksiyonunda birçok proinflatuar sitokinin plazma seviyeleri artar. Wuhan'da, COVID-19 tanısı doğrulanmış 41 hastada; IL-1b, IL1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 dahil olmak üzere birçok proinflatuar sitokin, fibroblast büyüme faktörü (FGF), granülosit koloni uyarıcı faktör (GCSF), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GMCSF), IFN-gama, IFN-gama ile indüklenebilir protein 10 (IP10), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), makrofaj inflammatuar protein (MIP) 1A, MIP1B, trombosit büyüme faktörü (PDGF), TNF α ve VEGF düzeyleri; yoğun bakım ünitesinde ve dışında izlenen hastalarda; sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptanmıştır. COVID-19 tanılı 99 hastanın % 35'inde lenfopeni ve sırasıyla %35, %52, %85 ve %35 oranlarında nötrofil, IL6, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP artışı saptanmıştır. Benzer şekilde, 191 COVID-19 hastasının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada; yüksek IL-6 düzeyleri ve şiddetli lenfopeni, yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Metronidazolün hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda IL-8, IL-6, IL-1b, TNF α , IL-12, IL-1a ve IFN dâhil olmak üzere birçok sitokin seviyesini; CRP ve nötrofil sayılarını azaltabileceği gösterilmiştir (Tablo 1). Metronidazol ayrıca reaktif oksijen radikallerini de azaltabilir.

Sonuç olarak; Metronidazol lenfoproliferatif özelliklerinden dolayı, COVID-19 enfeksiyonunun immünopatolojik bulgularının çoğuna da karşı koyabilir. Bu hastalarda metronidazolün etkinliğini belirlemek için daha yüksek örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalar gereklidir.

Gharebaghi R, Heidary F, Moradi M, Parvizi M, et al . Metronidazole; a Potential Novel Addition to the COVID19 Treatment Regimen. Arch Acad Emerg Med. 2020; 8(1): e40. <http://journals.sbm.ac.ir/aaem>

| COVID-19 | METRONİDAZOL |
|----------------|--|
| ↑ IL8 | ↓ IL8 |
| ↑ IL6 | ↓ IL6 |
| ↑ IL1B | ↓ IL1B |
| ↑ TNF α | ↓ TNF α |
| ↑ CRP | ↓ CRP |
| ↑ IL12 | ↓ IL12 |
| ↑ IFN γ | ↓ IFN γ |
| ↑ Nötrofil | ↓ Nötrofil |
| ↓ Lenfosit | ↑ Lenfosit, lenfoproliferatif özellikler |

Tablo 1: Metronidazolün, COVID-19 enfeksiyonunun immünopatolojik belirtileri üzerindeki etkileri

TRAUMADORNASE protokolü: ventilatöre bağlı orta-ileri hipoksemisi olan travma hastalarında dornaz-alfa aerosolü klinik çalışması

Özetleyen: Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

Özet: Dornaz-alfa; son günlerde COVID-19 için gündeme gelen bir tedavi seçeneği olup etkinliği ile ilgili başlatılan, henüz sonuçlanmayan klinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu yazıda NEJM dergisinde protokolü yayınlanmış olan, alfa dornazın etkinliği ile ilgili TRAUMADORNASE çalışmasının protokolü özetlenmiştir. Çalışma çok merkezli (Fransa'dan 7 merkez), plasebo kontrollü prospektif çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma National Institutional Review Board tarafından 6 Kasım 2018'de onay almış, 10 Mart 2019'da başlamış ve Eylül 2022 'ye kadar devam etmesi planlanmıştır. Çalışma Fransa Sağlık Bakanlığı tarafından finanse edilmektedir.

Neden bir DNaz? Travma hastalarında, akciğere direkt veya indirekt doku hasarı nedeniyle ARDS gelişebilir ve mekanizmadan bağımsız olarak inflamasyon doku hasarında anahtar rol oynar. Doku hasarı masif ve kısa süreli 'hasarla ilişkili moleküler paternlerin (damage-associated molecular patterns DAMPs)'salınımını tetikler. DAMPs; toll-benzeri reseptörleri (TLRs) ve ileri glikasyon son ürünleri reseptörlerine (RAGE, receptors for advanced glycation end products) bağlanarak, nötrofilleri aktive eder ve yaygın sistemik inflamatuvar yanıt gelişir. DAMPs'in moleküler yapısında en potent olan çift sarmal DNA yapısıdır. DAMPs'in nötrofillere bağlanması; nötrofillerde yüzeyel konformasyonel değişikliklere (NETosis) neden olur. Bir yandan patojenlerin ölürken bir yandan doku hasarı gelişir. Aslında NETosis: nötrofil extraselüler traps (NETs) salınımı demektir. NETs: myeloperoksidaz, nötrofil elastaz (NE), alfa-defensin gibi antimikrobiyal granüller ve sitoplazmik proteinerle sarılı kromatin ağlarıdır. Aşırı salınan NET, alveollere kolayca yayılabilir. Bu yayılım da akciğer hasarına, dolayısıyla hipoksiye ve ARDS'ye neden olabilir. Dahası, DNA'ya bağlanmamış NE plazmaya salındığında hızla inaktive olurken; DNA'ya bağlı olduğunda plazmada inaktivasyondan korunur. Çift sarmal DNA yapısı bu nedenle DAMPs ve NETs yapısında önemlidir ve NETs'in plazma nötralizasyonunu önlemesinde rol oynar. Hücre dışındaki DNA, endojen DNaz'larımız tarafından yıkılır fakat masif bir DAMPs ve NETs saldırısı olursa yeterli kalabilir. Ek olarak travma hastalarında endojen DNaz aktivitesinin azalabildiği de gösterilmiştir. Dornaz alfa: 1994 yılında FDA onayı almış olan, kistik fibroz alevlenmelerinde kullanılan rekombinan DNaz'dır. Aerosol şeklinde kullanılır. Fare deneylerinde travma-ilişkili akciğer hasarını azalttığı, sepsis-ilişkili ARDS'de ve ventilasyon-ilişkili akciğer hasarında etkili olduğu gösterilmiştir.

Az sayıda hasta içeren bir çalışmada MV'ye bağlı hastalarda oksijenizasyonu iyileştirdiği de raporlanmıştır. Planlanmış olan bu çalışmanın ilk amacı; orta-ileri hipoksemisi olan şiddetli travma hastalarında; ilk 2 günde, günde bir kez uygulanan (7 dakika sürede) aeroselize dornaz alfa'nın plaseboya göre hipoksemiye %45'ten %35'e kadar iyileştirmedeki etkinliğinin araştırılmasıdır. Ayrıca, plaseboya göre statik akciğer kompliyansını iyileştirme, MV süresini ve YBÜ yatış süresini multi-organ yetmezliği, VAP ve mortaliteyi azaltmaktaki etkinliğini araştırmaktır. Yorum: dornaz alfa, etkinlik mekanizması ve daha önceki çalışma sonuçları ışığında COVID-19'a bağlı solunum yetmezliğinde bir tedavi seçeneği olabilir.

Bu konuda henüz sonlanmış bir klinik çalışma olmasa da ufuk açıcı bir tedavi seçeneği olduğu düşünülerek bu klinik çalışma protokolü özetlenmiştir.

Pottecher J, Noll E, Borel M, et al. Protocol for TRAUMADORNASE: a prospective, randomized, multicentre, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of aerosolized dornase alfa to reduce the incidence of moderate-to-severe hypoxaemia in ventilated trauma patients. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4141-6>

COVID-19
ve
Kritik Hasta Yönetimi

Koronavirüsün Fizyolojik Prensiplere Dayalı Solunumsal Yönetimi

Özetleyen: Uzm. Dr. Hüseyin Arıkan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Kliniği

Özet: COVID-19'un en belirgin özelliği, ciddi arteriyel hipoksemiye ve solunum mekaniklerinde bozulmaya neden olmasıdır. Bu nedenle pek çok hasta hastalığın erken aşamalarında mekanik ventilasyon desteğine alınmak zorunda kalınmıştır. Koronavirüs krizi; personel, ekipman ve kaynaklar açısından zorluklar yaratmakta, aynı zamanda hasta başındaki doktorlar için bilişsel zorluklar da getirmektedir. Klinik kararları, mevcut kaynaklardan en yüksek değeri elde etmek için sağlam bilimsel bilgiye dayandırmaları hayati önem taşımaktadır. Hastanın oksijenizasyonu başlangıçta pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu (SpO₂) gözetilerek sağlanmaktadır. SpO₂ gerçek arteriyel oksijen saturasyonu (SaO₂) ile farklılık göstermektedir. Özellikle oksijen disosiyasyon eğrisinin sigmoid şekli göz önüne alındığında SpO₂ %95 iken arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) 60 ile 200 mmHg aralığında herhangi bir yerde olabilir. Bunlar yüksek oksijen konsantrasyonu alan bir hastanın yönetimi için son derece farklı çağrışımlar taşıyan değerlerdir. Gaz değişiminin değerlendirilmesi, solunan havanın oksijen konsantrasyonu (FiO₂) hakkında bilgi gerektirir; hasta oda havasını solumuyorsa, entübe olmayan bir hastada bu kesin olarak bilinemez. Nazal kanül 2 L/dakikaya ayarlandığında, FiO₂ %24 ve %35 arasında değişir. Arter kan gazı ve FiO₂ bilgisi ile gaz alışverişindeki patofizyolojinin PaO₂/FiO₂ oranında daha kesin bir göstergesi olan alveolo-arteriyel oksijen gradyenti (A-a) hesaplanabilir. Normal bir A-a ve PaCO₂ artışı ile hipoksemi, hipoventilasyonu gösterir. Hipoventilasyon COVID-19'da nadirdir. Bunun yerine, hipoksemiye genellikle artmış A-a eşlik eder, bu da ventilasyon-perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu veya pulmoner şant anlamına gelir. Eğer bir hastanın PaO₂'si oksijen desteği ile artıyorsa bu V/Q uyumsuzluğunu gösterir. Artmıyorsa o zaman hastada intrapulmoner şant göstergesidir ve böyle hastalarda erken dönemde entübasyon gerekebilir. Hastaların tedavileri konuşulurken genellikle "ihtiyaç" kelimesi kullanılır. Oksijen söz konusu olduğunda ise kimse hastanın oksijen tüketimini hesaplamaya yeltenmez ama oksijen ihtiyacı arttı denir. COVID-19 yazılarına "mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta" deyişi sıkça kullanılmaktadır. Çoğu durumda, mekanik ventilasyon yaklaşmakta olan bir felaket korkusundan ötürü önlem olarak uygulanır. Mekanik ventilasyona başlama kararını oksijen saturasyonu, dispne, solunum sayısı, akciğer grafisi gibi birçok faktör etkiler. COVID-19'lu birçok hasta az miktarda dispne veya solunum sıkıntısı yaşamalarına rağmen hipoksemi nedeniyle entübe edilmektedir. PaO₂ 60 mmHg'ye düşene kadar insanlar tipik olarak dispne yaşamazlar. Makalenin yazarı Dr. Tobin, gönüllü olduğu bir deneyde bir saat boyunca saturasyonu %80'i göstermesine rağmen, %80 ile %90 arasındaki değişimi fark etmediğine de dikkat çekmektedir. Tek başına takipne nadiren entübasyonun ana nedenini oluşturmasına rağmen, bu hastaların sıklıkla entübe edildiği bir gerçektir. Akciğer inflamasyonu takipneye neden olur. Akciğer infamasyonu varlığında ortaya çıkan dakikada 25 -35 solunum sayısı entübasyonun gerekçesi olarak değil inflamasyonun sonucu olarak düşünülmelidir. Takipneyi, artan solunum işinin bir işareti olarak kabul etmek yanlıştır; bunun yerine plevral basınç dalgalanmalarının büyüklüğü ve tidal volüm daha önemlidir. Sternomastoid kasın palpasyonu ve fazik (tonik değil) kasılmanın tespiti, artan solunum işinin en doğrudan işaretidir. COVID-19 hastalarında infiltrasyonlar yaygın olarak görülür. Tek başına infiltrasyon yaygınlığı değil infiltrasyonlara eşlik eden anormal gaz değişimi veya artmış solunum işi entübasyon kararına yönlendirmelidir. Mekanik ventilasyon olmadan COVID-19'un organ bozukluğu üreteceğine dair bir korku vardır. 40 mmHg'nin üzerinde PaO₂ (yaklaşık %75 oksijen saturasyonuna eşdeğer) olan hastalarda son organ hasarı oluştuğunun kanıtını göstermek zordur. Oksijen iletimi kritik bir eşğin altına düştüğünde, ekstraksiyon mekanizması artık yeterli değildir ve toplam vücut oksijen tüketimi orantılı olarak azalır; metabolizma aerobikten anaerobik yollara dönüşür ve hayati organ fonksiyonu bozulur. Kritik hastalarda bu kritik eşik, oksijen iletimi normal değerlerin %25'in altına düşene kadar ortaya çıkmaz. Mekanik ventilasyon (kendi başına) akciğer iyileşmesi sağlamaz; sadece kendi biyolojik mekanizmaları koronavirüsün üstesinden gelene kadar hastaları hayatta tutar. Ventilatörle ilişkili komplikasyonları en aza indirmenin en iyi yolu, kesinlikle gerekli olmadıkça entübasyondan kaçınmaktır. Mekanik ventilasyon uygulandıktan sonraki 24 saat içinde hekimlerin hastaları weaning açısından değerlendirmeleri gerekir. Bu adım COVID-19 salgını sırasında bir sonraki hasta için ventilatörü kullanabilmek amacıyla özellikle önemlidir. Dr. Tobin, 45 yıllık aktif çalışma hayatında doktorların yetersiz tıbbi kaynaklarla, özellikle de ventilatör sıkıntısıyla başa çıkmak zorunda kaldıklarına tanık olmadığını vurgulamaktadır. Bu durum göz önüne alındığında, arteriyel oksijenasyonu bilimsel olarak yorumlamak, mekanik ventilasyonun ne zaman uygulanacağını bilmek ve ventilatörün bir sonraki hastada kullanabilmek üzere nasıl ayrılacağını bilmek için gerekli bilgiye sahip olmak çok önemlidir.

Martin J. Tobin MD, Basing Respiratory Management of Coronavirus on Physiological Principles, AJRCCM Articles in Press. Published April 13, 2020 as <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1076ED> <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.202004-1076ED>

COVID-19 Tanılı Hastaların Yoğun Bakım ve Ara Yoğun Bakım Ünitelerine Kabulü için Öneriler

Özetleyen: Uz. Fzt. Elif Develi (TTD Erken Kariyer Görev Grubu üyesi)
Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Özet: İsviçre Tıp Akademisi (Swiss Academy of Medical Sciences – SAMS) yönergesi ve diğer yönergelere göre, COVID-19 gibi pandemilerde yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve ara yoğun bakım ünitelerinden (ara YBÜ) her hasta eşit şekilde faydalanabilmelidir. Bununla birlikte kalifiye personel, nitelikli ekipmanlar ve özel merkezlerin belirlenmesi hastane kapasitesinin aşılmasına neden olabilir. COVID-19 hastaları, semptomları ve klinik durumlarına göre evde, hastane servisinde, ara YBÜ veya YBÜ’de takip edilebilir. Oksijen desteği ihtiyacı veya organ yetmezliği olmayan hastaların evde takibi, düzenli aralıklarla (24-48 saat) hekim tarafından kontrol edilmesi önerilmektedir. Hastane bakımı veya oksijen desteği ihtiyacı olan (nazal kanül ile max. 4 l/dk, aralıklı satürasyon ve solunum sayısı takibi, 3-4 kez/gün) hafif seyirli hastalar servislerde takip edilebilir. Oksijen tedavisi (nazal kanül/Venturi maske/rezervuar maske, max. 15 l/dk, nazal yüksek akım kullanılmadan) ve vital parametrelerin sürekli takibi gereken hastaların ara YBÜ’de takip edilmesi; fakat aerosol oluşma riski nedeniyle yüksek akım oksijen tedavisi ve NIMV kullanılması önerilmemektedir. İlerleyici organ disfonksiyonu olan hastaların YBÜ’de takibi önerilmiştir. Hasta takibi için uygun ortam Modifiye Erken Uyarı Skorunun (MEWS) ile de belirlenebilir. MEWS skoru 0-4 puan olan hastaların servislerde, 5-6 puan (veya tek bir parametre ≥ 3) olan hastaların ara YBÜ’de, >6 puan olan hastaların ise YBÜ’de takibi önerilmektedir (Tablo 1).

Swiss Society of Intensive Care Medicine. Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs). Swiss medical weekly, 150, w20227, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32208493>

Tablo 1: Modifiye Erken Uyarı Skoru (MEWS) kullanılarak hasta takip ortamının belirlenmesi

| Parametre | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-----------------------------|-------|--------|-----------|-----------|-----------|---------|----------------------------|
| Yaş | | | | <65 | | | >65 |
| Solunum sayısı (/dk) | <9 | | 9–11 | 12–20 | | 21–24 | >25 |
| Satürasyon (oda havası) (%) | <92 | 92–93 | 94–95 | >95 | | | |
| Oksijen desteği ihtiyacı | | Var | | Yok | | | |
| Sistolik kan basıncı (mmHg) | <91 | 91–100 | 101–110 | 111–219 | | | >219 |
| Kalp tepe atımı (/dk) | <41 | | 41–50 | 51–90 | 91–110 | 111–130 | >132 |
| Bilinç durumu | | | | Normal | | | Konfüzyon, letarji,koma |
| Ateş (°C) | <35.1 | | 35.1–36.0 | 36.1–38.0 | 38.1–39.0 | >39.0 | |

Çin, Wuhan'da COVID-19 Pnömonili 109 Ölüm Vakasının Hastane ve Yoğun Bakım Takipleri

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Bilge Yılmaz Kara (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: COVID-19 pnömonisinin genel ölüm oranı % 4,7 dir. Son çalışmalarda; ileri yaş, yüksek SOFA skoru ve yüksek D-dimer seviyelerinin COVID-19 pnömonisinde yüksek mortalite ile; yüksek ateşin (≥ 39 °C) daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, Wuhan şehrinde "COVID-19 hastaneleri" olarak belirlenen ve durumu kritik olan COVID pnömoni hastalarının takip edildiği üç merkezde ölen hastaların verileri değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda nazofaringeal sürüntü örnekleri pozitif ve pnömoni gösterilmiştir. Çalışmaya alınan, ölen 109 hastanın; hastane kabulünde yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) desteği gerektirdiği fakat kısıtlı YBÜ yatak kapasitesi nedeniyle bir kısmının YBÜ dışında takip edildiği hastaların verileri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Ölen hastaların yaş ortalaması 70.7 (43-99), ve 35'i (% 32.1) kadındır. Ölenlerden 3'ünün 50 yaşın altında, 83'ü (%76,1) 65 yaşından büyüktür. Hastane kabulünde en sık kaydedilen şikayetler sırasıyla nefes darlığı, balgam ve ishaldir (Tablo 1). Hastaların kabul anındaki medyan APACHE II skoru 22, medyan SOFA skoru ise 3 olarak kaydedilmiştir. Tüm hastalarda YBÜ ihtiyacı gerekirken bu üç merkezdeki toplam 43 YBÜ yatak kapasitesi bulunması nedeniyle bu hastaların sadece 51'i (% 47) YBÜ'de takip edilebilmiştir. YBÜ'de takip edilen hastalar ile servislere takip edilen hastalar karşılaştırıldığında; YBÜ'de takip edilen hastaların daha genç (68 ve 73, $p=0,038$), halsizlik şikayeti daha nadir ((92 ve 85/dk $p=0,043$), önceden kronik akciğer hastalığı bulunmayan (%8 ve %22 $p=0,036$), kalp tepe atım hızı daha yüksek olduğu görülmüştür. Cinsiyet, akciğer dışı ek hastalıklar ve diğer vital parametreler benzerdir ($p>0,05$). Ortalama APACHE II (27 ve 21) ve SOFA skorları (3 ve 3) her iki hasta takip grubunda benzerdir. Laboratuvar: Ölenlerin %55'inde lökosit sayısı normal sınırlarda, %31'inde artmış; %58,8'inde nötrofilik granülositoz ve %82,6'sında aşikâr lenfopeni kaydedilmiştir. Anemi (hastaların %17,4'ünde Hgb $<11,0$ g/L) ve trombositopeni (hastaların %14,7'sinde trombosit $<100 \times 10^9/L$) sıklığı. Lökositoz (ort. lökosit 8,7 $10^9/L$), nötrofilik granülositoz (ort.nötrofil 7,5 $10^9/L$), lenfopeni (medyan lenfosit 0,6 $10^9/L$) ve anemi (ort. Hgb 125 g/L) yatışta mevcut olmak üzere en az 2 hafta veya ölüme kadar devam etmiştir. Bazı hastalarda hepatik ve renal yetmezliğin işareti olarak ALT (%16,5 hastada ALT >50 U/L), AST (%46 hastada AST >40 U/L), BUN (%39 hastada BUN >8 mmol/L), kreatinin (%11 hastada >133 $\mu\text{mol/L}$) özellikle hastalığın ilerleyen sürecinde yüksek seyretmiştir. Hastalarda kardiyak hasar sık ve şiddetli idi. Kardiyak troponin I (medyan 0,0 $\mu\text{g/L}$, %48 hastada troponin $\geq 0,05$ $\mu\text{g/L}$), CK-MB (medyan 3 $\mu\text{g/L}$, % 36 hastada CK-MB >5 $\mu\text{g/L}$), miyoglobin (medyan 68 $\mu\text{g/L}$, %39 hastada miyoglobin >100 $\mu\text{g/L}$), NT-pro-BNP (medyan 582 ng/L, %76 hastada NT-pro-BNP >300 ng/L) gibi kardiyak hasar belirteçleri yüksekti ve en az 2 hafta yüksek seyretmiştir (Şekil 1). Tüm hastalar ileri derecede hipoksemikti (medyan SaO₂ %90) (Şekil 2). Çoklu organ yetmezliğinin bulgusu olarak D-dimer artmış (medyan 1,4 mg/L, %78 hastada D-dimer $>0,5$ mg/L) ve PT (medyan 12,9 saniye, %48 hastada PT >13 saniye), APTT (medyan 34,3 saniye, %44 hastada APTT >34 saniye) süreleri uzamıştı (Şekil 2). YBÜ ve serviste takip edilen hastalar karşılaştırıldığında; YBÜ'de takip edilen hastaların PT süresi daha uzun (13,6 ve 12,3, $p=0,007$), kreatinin (71 ve 85,8, $p=0,002$) ve albumin değerleri daha düşük (33,2 ve 35,6, $p=0,011$) hemoglobin daha yüksek (13,1 ve 12,1, $p=0,010$) saptanmıştır. Tedavi: Hastaların ölmeden önce ortalama YB'da kalma süreleri 11,8 gündü. Semptom başlangıcından ölüme kadar geçen süre ortalama 22,3 gündü ve beklendiği üzere YB'da takip edilenler daha uzun yaşamıştır (Tablo 2). Tüm hastalara sekonder bakteriyel enfeksiyon olasılığına karşı antibiyotik; YBÜ'dekilerin %96'sı, servis hastalarının %93'üne antiviral tedavi (oseltamivir ya da peramivir) verilmiştir. Servisteki hastalar antifungal tedavi almazken, YB hastalarının 20'si (%39,2) almıştır. Bakteriyel ya da fungal enfeksiyon 42 (%39) hastada dokümanite edilmiştir. Kortikosteroid 83 (%76,1) IVIG 66 (%60,6) hastada kullanılmıştır. D-dimerin yüksek olduğu ve PT/APTT uzaması olan 42 hastaya (% 38,5) antikoagülan tedavi verilmiş; antikoagülan ve IVIG tedavileri YBÜ'deki hastalarda daha sık kullanılmıştı (Tablo 2). Hipoksemi nedeniyle hastaların %39,4'üne yüksek akımlı oksijen, %58,7'sine non invaziv mekanik ventilasyon, %30,3'üne de invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır. On iki (%11) hasta sürekli renal replasman tedavisi ve 7 (% 6,4) hasta ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) almıştır. YBÜ'de takip edilen 51 hastanın hepsinde invaziv MV gerekirken ventilatör eksikliğinden dolayı sadece 33'üne (% 64,7) uygulanabilmiştir.

Yazarlar bu çalışmada çalışma dahilindeki 1379 yatak kapasiteli üç merkezde yalnızca 43 YBÜ yatağı ile hastaları yönetmek durumunda kaldıklarını ifade etmiştir. YBÜ kabulü için bir kural, risk puanı veya kriter olmadığı için klinik durumları ağır bu hastaların hangilerinin YBÜ'de takip edileceğine karar vermek konusunda oldukça zorlandıklarını vurgulamışlardır. Yazarlar, serviste takip edilen bazı hastaların erken entübasyon ve mekanik ventilasyon imkanı olsaydı, yaşama şanslarının olabileceğini belirt-

miştir. Yine de çalışmada ölen hastalarla yaşayanların karşılaştırılamamış olması çalışmanın kısıtlılığı olarak bildirilmiştir. Retrospektif değerlendirildiğinde; klinisyenlerin YBÜ'den fayda görmesi muhtemel genç hastalara öncelik vermiştir. Ölen hastalarda komorbid hastalıkların sık olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak çalışmada ölen hastaların çoğu ileri yaşlı ve komorbid hastalıkları olan hastalardır. Wuhan'da kısıtlı imkanlar dahilinde; kritik hastalar arasından YBÜ takibi için APACHE II ve SOFA skorları benzer hastalar arasından komorbiditesi daha az ve daha genç hastalar YBÜ'de takip edilmiştir.

Rong-Hui Du, Li-Min Liu, Wen Yin, et al. Hospitalization and Critical Care of 109 Decedents with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China. <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.202003-225OC>

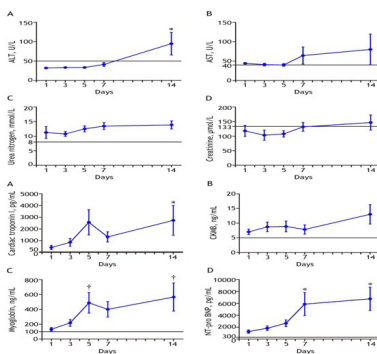
| Özellik | Toplam (n=109) | YBÜ (n=51) | Servis (n=58) | p değeri |
|-----------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------|
| Yaş, yıl (ort±SS) | 70,7±10,9 | 68,4±9,7 | 72,7±11,6 | 0,038 |
| Kadın, n (%) | 35 (32,1) | 15 (29,4) | 20 (34,5) | 0,572 |
| Eşlik eden hastalık, n (%) | | | | |
| Hipertansiyon | 65 (59,6) | 29 (56,9) | 36 (62,1) | 0,580 |
| Kardiyovasküler hastalık /SVH | 37 (33,9) | 15 (29,4) | 22 (37,9) | 0,349 |
| Diyabet | 34 (31,2) | 18 (35,3) | 16 (27,6) | 0,386 |
| Kronik pulmoner hastalık | 17 (15,6) | 4 (7,8) | 13 (22,4) | 0,036 |
| Kronik GIS hastalığı | 16 (14,7) | 6 (11,8) | 10 (17,2) | 0,420 |
| Kronik böbrek yetmezliği | 8 (7,3) | 1 (2,0) | 7 (12,1) | 0,099 |
| Malignite | 8 (7,3) | 2 (3,9) | 6 (10,3) | 0,360 |
| Başyurudaki vital bulgular | | | | |
| Ateş Medyan (IQR), °C | 36,6 (36,4–37,2) | 36,6 | 36,6 | 0,367 |
| Sistolik kan basıncı, mmHg | 132±22 | 131±23 | 133±22 | 0,713 |
| Diastolik kan basıncı, mmHg | 75±12 | 73±11 | 76±13 | 0,326 |
| Solumun sayısı (med) /dk | 20 (20–26) | 21 (20–28) | 20 (20–25) | 0,387 |
| Kalp hızı ort ±SS | 88,5±18,5 | 92,3±19,6 | 85,2±16,9 | 0,043 |
| APACHE II skoru | 22,0 (16–34,8) | 26,5 (17–35,3) | 21 (14,8–33,5) | 0,163 |
| SOFA skoru | 3,0 (2,0–6,0) | 3,0 (2,0–7,0) | 3,0 (2,0–6,0) | 0,880 |

APACHE II, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II; IQR, çeyrekler arası aralık; SOFA, Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

Tablo 1. COVID-19 pnömonisi olan 109 olgunun demografik ve klinik özellikleri

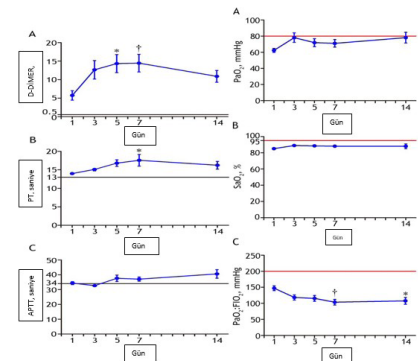
| Tedavi | Toplam | YBÜ | Servis | p değeri |
|--|------------|-----------|-----------|----------|
| Semptomlardan itibaren (Ort± SS) | | | | |
| Hospitalizasyona kadar*(gün) | 9,7±5,3 | 10,5±4,9 | 9,0±5,5 | 0,128 |
| Ölüme kadar (gün) | 22,3±9,2 | 24,8±9,4 | 20,1±8,5 | 0,007 |
| Hospitalizasyon, Ortalama± SS (gün) | 14,1±8,8 | 15,9±8,8 | 12,5±8,6 | 0,044 |
| Antibiyotikler, n (%) | 109 (100) | 51 (100) | 58 (100) | – |
| Antiviral ilaçlar, n (%) | 103 (94,5) | 49 (96,1) | 54 (93,1) | 0,796 |
| Antifungal ilaçlar, n (%) | 20 (18,3) | 20 (39,2) | 0 (0) | < 0,001 |
| Glukokortikoidler, n (%) | 83 (76,1) | 34 (66,7) | 49 (84,5) | 0,029 |
| Intravenöz immünglobülin, n (%) | 66 (60,6) | 41 (80,4) | 25 (43,1) | < 0,001 |
| Antikoagulan tedavi, n (%) | 42 (38,5) | 26 (51,0) | 16 (27,6) | 0,012 |
| Yüksek akımlı nazal O ₂ tedavisi, n (%) | 43 (39,4) | 21 (41,2) | 22 (37,9) | 0,729 |
| NIMV n (%) | 64 (58,7) | 39 (76,5) | 25 (43,1) | < 0,001 |
| MV n (%) | 33 (30,3) | 33 (64,7) | 0 (0) | < 0,001 |
| Sürekli renal replasman ted n (%) | 12 (11,0) | 10 (19,6) | 2 (3,4) | 0,007 |
| ECMO n (%) | 7 (6,4) | 7 (13,7) | 0 (0) | 0,012 |

Tablo 2. Hastaların tedavisi



Soldaki Şekil 1. COVID-19 pnömonisi nedeni ile ölen hastalarda kardiyak, hepatic ve renal fonksiyonların dinamik profili. Siyah renkli çizgiler her parametrenin normal değerinin üst sınırını göstermektedir.*p <0.05, †p <0.01

Sağdaki Şekil 2: Hastaların koagülasyon belirteçleri, PaO₂ ve (PaO₂/FiO₂) dinamik profili. Siyah renkli çizgiler her parametrenin normal değerinin üst sınırını göstermektedir.*p < 0.05, † p < 0.01



COVID-19'da Böbrek Tutulumu ve Ekstrakorporeal Tedaviye Akılcı Yaklaşım

Özetleyen: Araş. Gör. Dr. Fatma Gülsüm Karakaş (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: COVID-19'da doğrudan böbrek tutulum prevalansı düşük olmakla birlikte, bu tutulum çoklu organ disfonksiyonunun ve ağır hastalığın bir belirticidir. Mevcut verilere göre akut böbrek yetmezliği (ABY) prevalansı COVID-19'da düşüktür. COVID 19 tanılı 1099 hastanın % 93.6'sının hastaneye, % 5,3' ü yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılmış olup; % 3,4' ünde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve yalnızca % 0,5' inde ABY raporlanmıştır. Bu hastalarda böbrek tutulumunun potansiyel mekanizmaları: sitokin hasarı, organ etkileşimi ve sistemik etkilerdir. Sitokin salınım sendromu (SSS) olan hastalarda, intrarenal inflamasyon, artmış vasküler geçirgenlik, volüm azalması ve kardiyomiyo-pati ABY'ne yol açabilir ve bu tablo kardiyorenal sendrom tip 1'e öncülük edebilir. SSS'de sistemik endotel hasarı mevcuttur ve bu hasar; plevral efüzyon, ödem, intraabdominal hipertansiyon, üçüncü boşluklara sıvı kaybı, intravasküler volüm azalması ve hipotansiyona yol açar. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), invaziv mekanik ventilasyon ve sürekli böbrek replasman tedavisi (SBRT) sitokin oluşumuna da katkıda bulunabilir. Ekstrakorporeal tedaviler ayrıca sepsiste sitokinlerin uzaklaştırılması için önerilmiştir. Bu tedaviler; sitokin uzaklaştırılmasını sağlayarak SSS' nin neden olduğu organ hasarını önleyebilir. Sitokin uzaklaştırılması esas olarak nötro-makro gözenekli bir sorbent kullanılarak gerçekleştirilir. Hemoperfüzyon üst üste 3 gün, günde ≥ 2 saat kullanılmalıdır. Son bulgular ARDS'de alveoler ve tübüler hasar - akciğer-böbrek eksenini - arasındaki yakın ilişkiyi doğrulamıştır. Sitokin aşırı üretimi, akciğer-böbrek çift yönlü hasarıyla ilişkilendirilmiştir. Hasarlanmış renal tübül epitel, IL-6'nın upregülasyonunu kolaylaştırır ve ABY'de artan IL-6 serum konsantrasyonu, alveolo-kapiller geçirgenlik artışı ve pulmoner hemoraji ile ilişkilendirilmiştir. ARDS renal medüller hipoksi-ye neden olarak tübüler hücrelere daha fazla hasar verir. Değişik serilerde COVID-19 pnömonisinde ARDS sıklığı % 27-42, ABY ise % 4,5-7 arasında bildirilmiştir. YBÜ'ne kabul edilen hastalarda YBÜ dışında yatan hastalara göre IL-6 konsantrasyonu benzer, IL-10 ise YBÜ hastalarında daha yüksek saptanmıştır. COVID-19 pnömonisine sekonder ARDS hastalarında ABY insidansının (% 4,5), diğer pnömoniye sekonder ARDS'lere (%68) göre neden düşük olduğu bilinmemektedir. SSS kardiyomiyo-patisi ve akut viral miyokarditin her ikisi de renal ven konjesyonu, hipotansiyon ve renal hipoperfüzyona yol açar. ECMO hem kalbi hem de akciğerleri destekler ve SBRT ile birlikte kullanılabilir. COVID-19 pnömonisine sekonder septik şokta ABY gelişebileceği ve diğer böbrek hasarı mekanizmaları ile sinerjik hareket edebileceği varsayılmaktadır. Gram (-) bakteriyel enfeksiyonları olan ve endotoksin aktivite testi 0.6-0.9 olan hastalarda; polimiksin-B ile fonksiyonelleştirilmiş polistiren lifleri içeren bir kartuşla hemoperfüzyon kullanımı, etkili endotoksin adsorpsiyonu sağlar. Fonksiyonelleştirilmiş yüzeyin, endotoksin bağlayıcı bölgeleri plazma konsantrasyonunu azaltmaktadır. Sonuç olarak; Hernüz terapötik tedavisi veya aşısı bulunmayan, ağır COVID-19 hastalarında yukarıda belirtilen tedaviler desteklenebilir. Bu durumlarda, spesifik koşullar (şok benzeri sendrom, vazopresör ve kapiller sızıntı sendromu gibi) ve laboratuvar belirteçleri [IL-6 ve diğer sitokin seviyeleri, yüksek öngörücü değeri olan hücre döngüsü durdurma biyobelirteçleri (TIMP2)* (IGFBP) gibi] tedaviye rehberlik etmesi amacıyla objektif ve standardize edilmiş kriterler olarak sunulabilir.

Ronco, C., Reis, T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol (2020). <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.

| Yolak | Mekanizma | Önerilen tedavi stratejisi |
|---|----------------------------|---|
| Sitokin hasarı | Direkt sitokin hasarı | Sitokin temizlenmesi: nötro-makro gözenekli bir sorbent ile doğrudan hemoperfüzyon; tam kandan ayrıldıktan sonra reçine üzerinde plazma adsorpsiyonu; Adsorptif özelliklere sahip içi boş elyaf filtreli CRKT; MCO veya HCO membranlı yüksek doz CRKT |
| Sitokin salınım sendromu | | |
| ECMO, invaziv MV ve/veya CRKT sayesinde artan sitokin üretimi | | |
| Hemafagositik sendrom | | |
| Organ etkileşimi | | |
| Kardiyomiyo-pati ve/veya viral miyokardit | Kardiyorenal sendrom tip-1 | LVAD, arteriyovenöz ECMO |
| Alveoler hasar | Renal medüller hipoksi | Venovenöz ECMO |
| Yüksek pık hava yolu basıncı ve intraabdominal hipertansiyon | Renal kompartman sendrom | Venovenöz ECMO, ekstrakorporeal CO2 giderimi, CRKT |
| Rabdomiyoliz | Tübüler toksiste | HMO veya MCO membran ile CRKT |
| Sistemik etkiler | | |
| Pozitif sıvı balansı | Renal kompartman sendrom | Sürekli ultrafiltrasyon ve diüretikler |
| Endotel hasarı, üçüncü boşluk sıvı kaybı ve hipotansiyon | Renal hipoperfüzyon | Vazopresörler ve sıvı ekspansiyonu |
| Rabdomiyoliz | Tübüler toksiste | HMO veya MCO membran ile CRKT |
| Endotoksinler | Septik ABY | Polimiksin-B ile fonksiyonelleştirilmiş polistiren lifleri kullanılarak endotoksin eliminasyonu |

(ABY: Akut böbrek yetmezliği; CRKT, sürekli böbrek replasman tedavisi; ECMO, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu; HCO, high cut-off; LVAD, sol ventrikül destek cihazı; MCO, medium cut-off)

Tablo: COVID-19'da böbrek hasarının potansiyel mekanizmaları ve tedavi stratejileri

COVID-19

Komorbid Hastalıkların

Yönetimi

COVID-19 Hızlı Kılavuzu: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Olan Hastaların Toplum Temelli Bakımı

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Feride Marım (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD

Özet: Bu kılavuzdaki önerilerin amacı COVID-19 pandemisi sürecinde KOAH hastalarının güvenliğini en üst düzeyde tutup, sağlık personelinin de enfeksiyondan korunmasını sağlamaktır. Bu öneriler şu şekilde sıralanabilir:

1) Hastalar, yakınları ve bakıcıları, KOAH hastalarının COVID-19 pandemisi açısından yüksek riskli grupta olduğu konusunda bilgilendirilmeli ve bilinçlendirilmelidir. Yüz yüze görüşme gerekmedikçe yapılmamalı, mümkünse telefon, video veya e-posta yoluyla iletişim sağlanmalıdır. Elektronik reçeteler kullanılmalı, ilaçların eve teslimatının sağlanması organize edilmelidir. 2) Polikliniğe başvuracak hastalar önceden telefonla aranarak COVID-19 semptomları açısından sorgulanmalıdır, gereği halinde pandemi polikliniklerine başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Polikliniğe başvuran hastaların bekleme salonlarında kalış süreleri kısaltılmalı, farklı giriş ve çıkış kapılarının kullanılması planlanmalıdır. 3) COVID-19 şüpheli ya da tanılı KOAH hastalarına yaklaşımda diğer hastalar için geçerli ulusal kılavuzlara uygun davranılmalıdır. 4) COVID-19 tanılsun ya da olmasın tüm hastalar inhaler ya da oral tedavilerine düzenli ve etkin devam etmelidir. Hastalara ihtiyaç halinde video ile inhaler ilaç teknikleri konusunda destek verilmelidir. Her hastanın öz yönetim planının olması ve güncel tutulması açısından destek sağlanmalıdır. 5) Hastalar iletişim sırasında anksiyete ve depresyon açısından da mutlaka sorgulanmalıdır. 6) İnhaler kortikosteroid (İKS) kullanımı pnömoni açısından risk teşkil edebilse de COVID-19 için riski arttırdığına dair kanıt yoktur. Pandemi döneminde hastaların İKS kullanmaya devam etmeleri önemlidir ve hastalar ilaçları kesmemeleri konusunda uyarılmalıdır. Tedavi protokollerinde değişiklik hastalık kontrolünün sağlanmasını zorlaştırabilir ve pandemi sürecinde riski arttırabilir. Oral kortikosteroid kullanan hastaların da kullandıkları mevcut dozda ilaçlarına devam etmeleri önerilmektedir. 7) Alevlenme yaşadığı düşünülen hastalar klinik endikasyon varsa kısa süreli oral kortikosteroid ve/veya antibiyotik başlanması için yönlendirilmelidir. Klinik gereklilik olmadıkça bu ilaçların evde bulunması için reçete edilmesi önerilmez. COVID-19 semptomlarına benzer bulguları varsa oral kortikosteroid ve/veya antibiyotik başlamamaları konusunda hastalar uyarılmalıdır. 8) COVID-19 hastalarında kötü prognoza neden olduğu ve akut alevlenme riskini arttırdığı için hastalar sigarayı bırakmaları konusunda şiddetle teşvik edilmeli ve gerektiğinde telefon, video ya da e-posta yoluyla danışmanlık hizmeti sağlanmalıdır. 9) Pulmoner rehabilitasyon programlarına online olarak devam edilebilir. 10) Oksijen tedavileri konusunda değişiklik önerilmemektedir. 11) Özel sebeplerle profilaktik antibiyotik önerilen hastalar ilaçlarına devam etmelidir; ancak rutin olarak COVID-19 riskini azaltmak için profilaktik antibiyotik alınması önerilmemektedir. 12) Hava yolu temizleme teknikleri uygulayan hastalara devam etmeleri tavsiye edilir. Bu teknikler sırasında enfektif aerosoller ortaya çıktığı için, iyi havalandırılabilen ve aile bireylerinin olmadığı bir oda tercih edilmeli ve aerosollerin temizlenmesi için yeterli zaman geçene kadar aile bireyleri odaya girmemelidir. 13) Hastalar ellerini yıkamalıdır. Maske, ağızlık, spacer, PEF metre gibi cihazlar deterjanla ve temizlik talimatları doğrultusunda düzenli olarak yıkayıp temizlenmelidir. İnhaler ve cihazlar kesinlikle başkalarıyla ortak kullanılmamalıdır. 14) KOAH hastaları klinik endikasyon dahilinde evde nebülizatör kullanmaya devam edebilir. Aerosoller nebülizatör odacığındaki sıvıdan gelmektedir ve hastadan virüs parçacıkları taşımamaktadır. Yine de klinik endikasyon olmadıkça hastalara nebülizatör verilmemelidir. 15) Evde non invaziv mekanik ventilatör kullanan hastalar cihazlarını kullanmaya devam etmelidir; ancak cihazları iyi havalandırılabilen ve aile bireylerinden uzakta bir odada kullanmaları daha uygundur. 16) Bulaş riskini azaltmak için rutin kontroller sanal ortamda ya da telefonla yapılmalıdır. Rutin SFT takipleri, oksijen takipleri ertelenmeli ve ilaçlar en az 1 aylık reçete edilmelidir. 17) Şüpheli ya da tanılı COVID-19 hastaları ile ilgilenen tüm sağlık çalışanları enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerini rehberlere uygun olarak uygulamalıdır. İzolasyonda olan sağlık çalışanları yardımcı olabilecek kadar iyi durumdaysa uzaktan hasta bilgilendirme ve yönlendirme programlarına dahil olup, hasta yönetimine katkı sağlayabilir. 18) Bu kılavuz kanıtlar ve uzman görüşleri göz önüne alınarak COVID-19 pandemisinde KOAH hastalarının yönetimine yardımcı olmak için oluşturulmuştur ve yeni bilgiler elde edildikçe güncellenecektir.

COVID-19 rapid guideline: community-based care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). NICE guideline Published: 9 April 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng168>

İngiliz Toraks Derneği'nin COVID-19 Pandemisinde İnterstisyel Akciğer Hastalarının Yönetimi İçin Önerileri

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Feride Marım (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD.

Özet: Bu doküman COVID-19 pandemi sürecinde interstisyel akciğer hastalığı (İAH) nedeniyle takipli hastalar için 23.03.2020 tarihli son tavsiyeleri içermektedir. Hepsi genel tavsiyeler olup, klinisyenlerce hastalara göre bireyselleştirilebilir. COVID-19 salgınında İAH hastaları gerek yaş, gerek aldıkları tedaviler nedeniyle 'yüksek riskli' grupta olup, hepsi için sosyal izolasyon ve evde çalışma önerilmektedir. Öne çıkan tavsiyelerle ilgili maddeler bu şekilde sıralanabilir: 1) Bu dönemde SFT, bronkoskopi ve BT taraması gibi birçok test durdurulduğu için vizitlerin telefon ya da alternatif yüz yüze görüşme dışı yöntemlerle yapılması önerilmektedir. Kliniklere acil başvurması gereken hastalarda olası COVID-19 için semptom sorgulaması yapılmalı, şüpheli hastalar asla kliniğe kabul edilmemelidir ve gelen hastaların mutlaka girişte ateş ölçümü yapılmalıdır. 2) Anti-fibrotik ilaç (pirfenidon, nintedanib) kullanımı İPF hastalarında COVID-19 için ek risk oluşturmamaktadır, mümkünse ilaçlara devam edilmelidir. İlaçların temini hastaneden eve teslimat şeklinde ya da risk taşımayan yakınlarının yardımıyla yapılmalıdır. Yan etki açısından kan tetkiklerine devam edilmelidir, edilemiyorsa risk değerlendirmesi yapıp hasta bazlı karar verilmelidir. SFT kontrolleri kesinlikle yapılmamalıdır. Klinikte yapılacak kontroller 4-6 ay ertelenebilir. 3) COVID-19 tanısı alan ve anti-fibrotik kullanan İPF hastalarında ilaçların 4-8 hafta kesilmesi sakınca oluşturmaz. Tedavi bitiminde ilaçlara tekrar başlamak için klinisyen kararı gereklidir. İlaçlar karaciğer enzimlerini yükseltebilir ve kreatinin klirensi 30 mls/dk altında ise önerilmez. 4) Yeni tanı almış İPF hastalarında son 6 ay içinde yapılmış SFT mevcutsa ve FVC (%50-80) kriterleri karşılıyorsa anti-fibrotik ilaçlara telefon görüşmesi yoluyla da başlanabilir. SFT mevcut değilse ya da eski FVC değerleri kriterlere uygun değilse olası COVID-19 semptomu göstermeyen hastalara SFT yapılabilir. Son 6 hafta için herhangi bir sebeple bakılmış kan sonuçları olması yeterlidir. İlaç başlandıktan sonra hastaların kan takipleri yapılmalıdır, ancak salgın ilerlerse bu durum zorlaşabilir. 5) İmmünsüpresif tedavi alan İAH hastalarında tedavinin kesilmesi mevcut hastalığın bulgularını şiddetlendirebilir ve sosyal izolasyona uyulması şarttır. Hastalarda enfeksiyon bulguları olmadığı, kan takiplerine ve yan etki izlemelerine devam edilebildiği sürece ilaçlar kullanılmalı, ancak mümkün olduğunca en düşük dozda devam edilmelidir. ASYE belirti ve bulguları gelişir gelişmez erken tıbbi yardım alınmalı ve geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Hastaneye yatırılan hastalarda enfeksiyon süresince ve iyileştikten sonraki 2 hafta boyunca, hatta gerektiğinde daha uzun süre immünsüpresif tedaviye ara vermek gerekebilir. Hastalar iyi değerlendirilmelidir ve hasta tolere edebilecekse immünsüpresif ilaç özellikle prednizolon dozları düşürülebilir, hatta uygunsa ilaçlar kesilebilir. Pandemi süreci uzarsa kan tetkiklerinin yapılması zorlaşabilir. Vaka bazlı düşünerek birkaç ay süreyle tedavi prednizolona çevrilip (kontrol sağlanan en düşük dozda); MTX, MMF gibi 2. basamak ilaçlar kesilebilir. 6) İmmünsüpresif tedavi alsın ya da almasın uzun süreli lenfositopeni sarkoidoz hastalarında siktir ve özel bir risk oluşturmaz. Lenfositopeni varlığı bu hastalarda immünsüpresif tedavinin değiştirilmesini gerektirmez. 7) Hızlı ilerlemeyen İAH (Kronik HP gibi) hastalarında immünsüpresif tedavi pandemi süresince mümkünse ertelenmeli, başlanması gerekiyorsa 20 mg ya da daha düşük dozlarda prednizolon tedavisi başlanmalıdır. Yüksek doz steroidler olası bir COVID-19 enfeksiyonu durumunda kötü prognoza neden olabilir. Kan tetkikleri zor takip edilebileceği için MTX, MMF gibi 2. basamak ilaçların başlanması pandemi sonuna ertelenebilir. 8) Hızlı ilerleyen İAH (vaskülit, bağ dokusu hastalığı ilişkili İAH gibi) hastalarında steroid tedavisi yeterli gelmezse intravenöz siklofosfamid başlanabilir. Ritüksimab tedavisi mümkünse pandemi sonuna kadar ertelenmelidir. İntravenöz rejim uygulanan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanılması önerilir. 9) Uzun süreli steroid kullanan hastalarda adrenal kriz riski olursa kademeli olarak doz arttırılmalı ve bulgular düzelinece doz tekrar kademeli olarak azaltılmalıdır. 10) Devam eden klinik çalışmalar için hastaların viziti olabildiğince uzaktan yapılmalı, çalışmada kullanılan ilaçlar kurye ile eve ulaştırılmalı, yan etki takibi yapılamayacaksa çalışmalara ara verilmelidir. Hastaların kliniğe başvurması gereken çalışmalara devam edilmesi gerekiyorsa COVID-19 belirtileri mutlaka sorgulanmalı ve rutin vizitlerde SFT yapılmamalıdır. 11) ARDS, genetik yatkınlıkla birlikte fibrozis gelişimini arttırdığı bilinen bir faktördür. COVID-19 nedeniyle çok sayıda ARDS hastası olacağı düşünülürse, pandemi sonrasında İAH ile ilgilenen kliniklerin yeni vakalar nedeniyle iş yükleri artabilir ve pandemi sonrası hizmet planlamaları yapılmalıdır.

Bu öneriler COVID-19 pandemisi süresince İAH hastalarına yaklaşımda klinisyenlere yardımcı olmak için tasarlanmıştır. Hızlı değişim ve bilgi akışının olduğu bu dönemde konuyla ilgili bilgiler de düzenli olarak güncellenecektir.

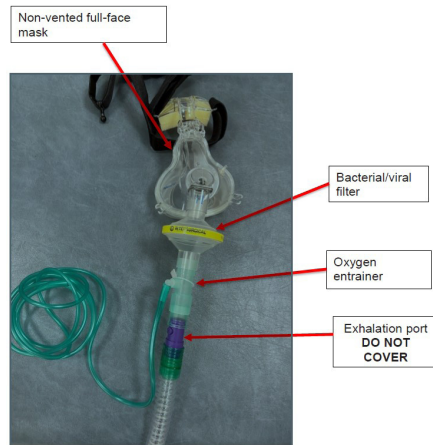
British Thoracic Society Advice for Managing Interstitial Lung Disease Patients during COVID-19 pandemic. <https://www.brit-thoracic.org.uk/media/455101/bts-management-advice-for-ild-patients-v10-23-march-2020.pdf>

Erişkin COVID-19 (kesin veya şüpheli) hastalarında non-invaziv solunum desteğinin rolü ve kullanımını için kılavuz

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Feride Marım (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD

Özet: Bu kılavuz şüpheli veya kesin COVID-19 hastalarında CPAP, NIV (BİPAP kastedilmektedir) ve yüksek akım nazal oksijen (YANO) kullanımı için önerileri içermektedir. Önerileri şu şekilde sıralayabiliriz: 1) YANO, etkinliğinin kısıtlı olması ve hastalığın bulaşmasına neden olabileceği için çok önerilmemektedir. 2) Hipoksemik COVID-19 hastalarında CPAP ilk ve en sık uygulanan yöntemdir. Önerilen başlangıç ayarları 10 cmH₂O +% 60 oksijendir. Klinik kötüleşme ve desatürasyon halinde CPAP desteğini artırmayı düşünün: yani gerekirse CPAP 12-15 cmH₂O + % 60-100 oksijen. Hasta stabilse CPAP'a devam edin. 30-60 dakikalık gözlemlerde hastada klinik kötüleşme ve desatürasyon devam ederse entübasyon ve İMV önerilir. Oksijen konsantrasyonu %40'ın altına indirilebildiğinde CPAP/NIV kesilip, oksijen tedavisine dönülmesi düşünülmelidir. 3) CO₂ retansiyonu düşünülüyorsa arter kan gazı takibi önerilmez, düzenli periferik arteryel oksijen satürasyonu (SpO₂) takibi yapılması yeterlidir. 4) Genel olarak hedef SpO₂'yi %92-96, kronik tip II solunum yetmezliği olanlarda ise %88-92 arasında tutmaktır. 5) Düşük doz opioid kullanımı konforsuz olan maske ve başlıklara toleransı artırabilir. Ayrıca nefes darlığı hissini azaltarak artmış tidal volüm ve solunum sayısına bağlı hasta kaynaklı akciğer hasarını azaltabilir. 6) Ajite ve konfüzyonu olan hastada CPAP önerilmez. Benzodiyazepinler anksiyeteyi azaltmak için kullanılabilir. CPAP/NIV toleransını artırabilmek için düşük doz sedasyon uygulanırken COVID-19 hastalarında kullanılan ilaçlarla etkileşime dikkat edilmelidir. Örneğin lopinavir-ritonavir benzodiyazepinlerin, özellikle midazolamın biyoyararlanımını arttırmaktadır. 7) BİPAP ile NIV kullanımını kronik solunum yetmezliği olan hastalarda akut hiperkapni mevcutsa önerilmektedir. Önerilen başlangıç ayarları PS 8-10 cmH₂O + PEEP 5-10 cmH₂O + % 60 oksijen olup SpO₂'yi% 88-92 arasında tutmak hedeflenmelidir. 8) CPAP uygulaması negatif basınçlı ve havalandırılabilir odalarda, imkan yoksa normal basınçlı ve havalandırılabilir odalarda, hasta izole edilerek yapılmalıdır. Havalandırılabilir olmasa da izole alanlarda uygulama yapılabilir, ancak kapalı koğuşlar yerine kapalı odalar tercih edilmelidir. Bu yerler yoğun bakım dışında ise, uygulama yapılan alanlar en hızlı şekilde entübasyon ekiplerinin ulaşabileceği ve hastanın gereklik halinde yoğun bakıma çekilebileceği yerlerde olmalıdır. 9) İmkanlar doğrultusunda CPAP için maske tercih sırası şöyle değildir. 1. Tercih : ekspiratuar viral filtreli, havalandırmasız tam yüz maskesi 2. Tercih: hava yastıklı helmet maske 3. Tercih: hava yastığı olmayan helmet maske 4. Tercih: standart yüz maskesi. Damlacık yayılımını azaltmak için kullanılan maskeler yüze tam oturmalı, havalandırmasız olmalı ve bir ekshalasyon portu ile desteklenmelidir ve ventilatör bunları destekleyen modlara sahip olmalıdır. İşlem sıralaması şöyledir: Önce maske takılması, sonra ventilatör açılması; önce ventilatör kapatılmalı ve sonra maske çıkarılmalıdır. 10) Ekshalasyon portu ve oksijen girişi ile maske arasına viral filtre takılmalıdır. Filtreler 24 saatte bir değiştirilmelidir. Maske kullanılacaksa gaz akışı nemlendirilmelidir. Helmet sistemleri nemlendirmeye gerek duymaz. Harici nemlendirici kullanılmamalıdır. Viral filtrenin nemlendiriciden gelen suyla temas etmemesine özen gösterilmeli, filtre ıslanırsa mutlaka değiştirilmelidir. 11) Bu cihazların kullanımı sırasında hijyen kurallarına uyulması ve kılavuzlara uygun kişisel koruyucu ekipman kullanılması (koruyucu elbise, eldiven, gözlük, FFP3 solunum maskesi) halinde sağlık personeline bulaş riskinin yüksek olmadığı düşünülmektedir.

Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID-19 (confirmed or suspected) 6.4.2020, Ver 3. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-NIV-respiratory-support-and-coronavirus-v3.pdf>



Şekil 1: Havalandırmasız maske ve viral filtre ile akut NIV kurulum örneği

Covid-19 ile enfekte hastalarda alerjik rinitte nazal kortikosteroidler: ARIA- EAACI bildirisi

Özetleyen: Uz Dr Fatma Esra Günaydın (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları, Alerji ve İmmünoloji

Özet: Covid 19, asemptomatik vakalardan hafif ve şiddetli hastalığa kadar değişen ve değişken klinik bulgularla kendini göstermektedir. Sık görülen alerjik durumları olan hastalar ek belirgin semptomlar geliştirmemiştir ve artan ciddi hastalık riski görünmemektedir. Alerjik çocuklar, diğer çocuklar gibi hafif bir seyir göstermiştir. Bazı bilimsel toplumlar anozmi için intranasal kortikosteroidlerin kullanımını önermişlerdir. Ancak Fransız ajansı (Direction Générale de la Santé) burun tıkanıklığı olmaksızın anozmi ve aguesia (tad alamama) durumunda nazal kortikosteroid kullanımını kontrendike olarak açıklamıştır. Viral yayılımı artırabileceğinden, salin yıkama kontrendikasyonları genişletilmiştir. Wuhan Çocuk Hastanesinde, alerjik rinitli yaklaşık 40 çocuk COVID-19 vakası görülmüş, vakaların yaklaşık üçte biri daha önce olduğu gibi düzenli olarak intranasal steroid kullanmıştır, diğer üçte ikisi kullanmamıştır. Bu iki hasta grubunda COVID-19'un şiddeti ve prognozunda bir fark olmadığı ve hepsinin iyileştiği görülmüştür. (Kişisel iletişim Yadong Gao ve Hui Du, Yayınlanmamış veriler). ARIA ve EAACI, Hollanda KBB Derneği örneğini takip ederek tüm ARIA üyelerine alerjik rinit ve anozmi önerileri ile ilgili bir anket göndermiştir. ARIA ve EAACI, anketin sonuçlarını takiben ortak bir bildiri önermektedir:

1-Güncel bilgilerle, COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda, önerilen dozda alerjik rinitte intranasal kortikosteroid (sprey dahil) devam ettirilebilir.

2-Lokal intranasal kortikosteroidin kesilmesi önerilmez, bu tedavinin bağışıklık sistemi basılabildiği kanıtlanmamıştır ve tedavinin kesilmesi daha fazla hapsizme ve Corona virüsünün daha fazla yayılması anlamına gelir.

3-Bu öneriler koşullara bağlıdır çünkü veri eksikliği vardır ve yeni bilgilerle düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

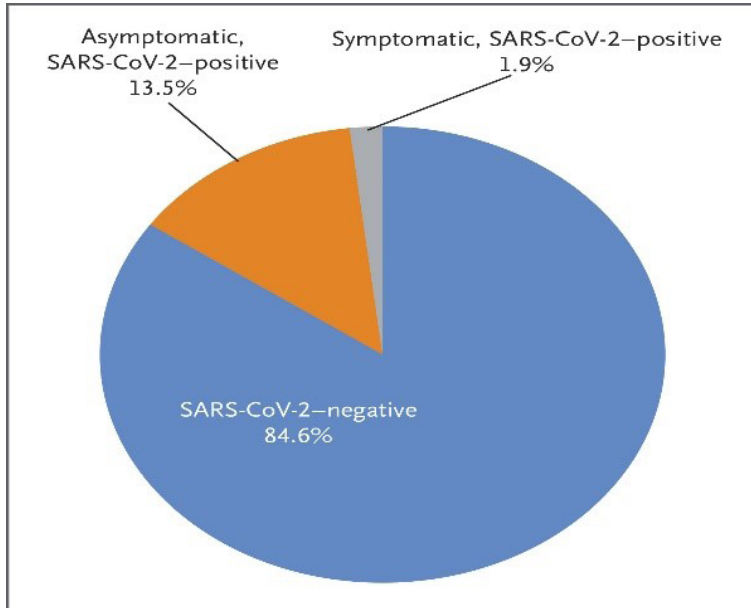
Bousquet J, Akdis C, Jutel M et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. Allergy. 2020 Mar 31. doi: 10.1111/all.14302, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14302>

Doğum için Hastaneye Başvuran Kadınlarda SARS-CoV-2 için Evrensel Tarama

Özetleyen: Dr. Öğr Üy. Pınar Yıldız Gülhan
(TTD Erken Kariyer Görev Grubu ve KASGG Üyesi)
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: Bu editöre mektup niteliğindeki yazı; doğum için kadın doğum kliniklerine başvuran kadınlarda; SARS-CoV-2 yaygınlığını belirlemek ve öneride bulunmak için yazılmıştır. New York'ta SARS-CoV-2 vakaları görülmeye başlandıktan sonra; ilk obstetrik vaka 13 Mart 2020 de görülmüştür. İki vakada asemptomatik Covid-19 tespit ettikten sonra New York Presbiteryen Allen Hastanesi ve Columbia Üniversitesi Irving Tıp Merkezi'nde 22 Mart-4 Nisan arasında doğum için başvuran 215 gebe SARS-CoV-2 açısından nazofarengeal sürüntüden PCR ile taranmıştır. Herkes semptom açısından sorgulanmış; dört gebede ateş veya diğer semptomlar varmış ve dört gebenin de testi pozitif gelmiştir. Semptomu olmayan 211 kadının 210 tanesine test yapılmış ve 29 tanesinde pozitif gelmiş; böylece 33 gebe pozitif olarak bulunmuştur. Yirmi dokuz gebe doğum yaptıktan sonra takiplerde üç kadının ateşi gelişmiş, iki kadın endometrit, bir kadın Covid-19 olarak kabul edilmiştir. Testi negatif gelen bir gebe ise; doğum sonrası üçüncü günde pozitifleşmiştir. Bu tarama testi yaklaşımının potansiyel faydaları; hastane izolasyon uygulamalarını değerlendirmek, yatak seçimini belirlemek ve yenidoğan bakımını bilgilendirmek ve kişisel koruyucu ekipmanların kullanımını değerlendirmek için gerekli olabilir. Bu tür klinik verilere erişim, bu zorlu zamanlarda anneleri, bebekleri ve sağlık ekiplerini korumak için önemli bir fırsat sağladığı belirtilmiştir.

Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. N Engl J Med. 2020 Apr 13. doi: 10.1056/NEJMc2009316. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009316>



Resim 1. 215 Obstetrik Hastada Semptom Durumu ve SARS-CoV-2 Test Sonuçları.

Gebelikte Yeni Koronavirüs Hastalığının (COVID-19) Riskleri; Geleneksel Bir Derleme

Özetleyen: Dr. Öğr. Üyesi Feride Marım (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD

Özet: Çok bulaşıcı olan ve ciddi ölümlere neden olan yeni koronavirüs hastalığı (Covid-19) gebe, anne ve yenidoğan sağlığı açısından büyük endişe uyandırmaktadır. Hastalığın gribe benzer damlacık yoluyla bulaştığı düşünülmektedir; ancak anneden fetüse intrauterin geçiş olup olmadığı da merak konusudur. Bu çalışma anneden fetüse intrauterin geçişle ilgili tüm literatür ve makaleleri toplamak için tasarlanmış bir geleneksel derlemedir. Çalışmaya Aralık 2019 ile 11 Mart 2020 tarihleri arasında çeşitli veritabanlarında yer alan fetal sağlık ve intrauterin geçişle ilgili tüm orijinal araştırma, editöre mektup ve derlemeler dahil edilmiştir.

COVID-19 olan toplam 37 gebe ve 38 yenidoğan (ikisi ikiz) bildirilmiştir. Gebelerin yaş aralığı 23-40'tır. 29'unda sezaryen doğum, 8'inde vajinal doğum olmuştur. 37 gebeden 7'sinde 30-33 haftalık erken doğum eylemi bildirilmiştir. Sadece bir çalışmada, bir yenidoğanın doğumdan sonra öldüğü bildirilmiştir. 37 gebeden 6'sında erken doğum, 6'sında erken membran rüptürü, 2'sinde anormal amniyotik sıvı ve 2'sinde anormal göbek kordonu bildirilmiştir. Gebelerin hiçbiri doğumdan sonra mekanik ventilasyona ihtiyaç duymamıştır, sadece antiviral, antibiyotik ve nazal oksijen tedavisi almıştır. Sadece bir gebe doğum sonrası Venturi maskesiyle oksijen verilerek yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş ve yenidoğan da yenidoğan yoğun bakımda izleme alınmıştır. Enfekte gebelerde en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve göğüs ağrısıdır. Başvuru sırasında tüm gebelerin akciğer grafilerinin normal olduğu, ancak Toraks BT taramasında tek taraflı ya da bilateral infiltrasyonlar olduğu belirtilmiştir. 37 gebeden 2'sinde doğum sırasında COVID-19 klinik bulgularının olduğu, 2'sinde doğumdan sonra semptomların görüldüğü ve geri kalanının hastanede yatış sırasında ya da doğum öncesi semptomlarının olduğu bildirilmiştir. Toraks BT'lerde en sık konsolidasyona dönüşen buzlu cam opasiteleri görülmüştür. 35 gebede doğum öncesi ve sonrası BT taraması yapılmış, doğum sonrası 4'ünde bulgularda gerileme, 1'inde ilerleme olduğu görülmüştür, diğerlerinde değişiklik görülmemiştir. Gebelik sırasında hiçbir anneye antiviral tedavi verilmemiştir. Labaratuvar bulgusu olarak en sık lenfositopeni bildirilmiştir. Hepsi Apgar skoru 8-10 olan sağlıklı bebekler dünyaya getirmiştir. RT-PCR yoluyla tarama için doğumdan hemen sonra yenidoğanlardan boğaz, göbek kordonu, amniyotik sıvı, dışkı ve kan örnekleri ve anne sütünden örnekler alınmıştır. Teratojeniteyle ilgili olarak, gebelikte birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde plasenta yoluyla, normal vajinal doğum sırasında ve anne sütü yoluyla bulaşması hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bildirilen vakalara dayanarak, COVID-19 doğrulanmış tüm yenidoğanlar doğumdan sonra anne veya diğer akrabaların öksürüğü veya enfekte olmuş ortam yoluyla enfekte olmuştur ve doğumdan sonra ortalama 5 ila 17 gün arasında semptomlar gelişmiştir. Bebeklerde COVID-19'un en yaygın semptomları taşipne, süt regürjitasyonu, kusma, öksürük, ateş, pnömotoraks, karaciğer bozuklukları, trombositopeni ve Toraks BT taramasında pulmoner değişikliklerdir. COVID-19 olan annelerden doğan tüm bebekler mamayla beslenmiştir.

Anneden bebeğe hastalığın vertikal geçişiyle ilgili yapılmış orjinal çalışma yoktur. Çalışmalar ve bilim adamları presentadan vertikal geçiş, vajinal doğum sırasında ya da anne sütü yoluyla bulaş olduğuna dair kanıt sunamamışlardır. Bulgular göstermiştir ki, gebe olan ve olmayan covid-19'lu kadınlar benzer semptomlara sahiptir. Gebelik sırasında geçirilen COVID-19 enfeksiyonu hem anne hem de fetüs için koagülopati, anne ölümü, erken doğum, solunum sıkıntısı, fetal distress ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi komplikasyonlara neden olabilir. Gebelik ve doğum hastalık semptomlarında ve BT bulgularında kötüleşmeye neden olmamaktadır. Sezeryan ya da vajinal doğum sonrası yenidoğanlarda hastalık gelişmemiştir ve doğum tipinin hastalığın yenidoğana geçişinde etkisi yoktur. Sars-Cov-1 enfeksiyonuna göre covid-19'lu gebelerin ve yenidoğanların kliniği daha iyidir ve daha az perinatal komplikasyon gelişmiştir.

Doğum sonrası anneler antiviral ve antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Doğum sonrası anne ve bebek ayrı odalarda izole edilerek yakın izlenmelidir ve hastalık için dikkatli bir şekilde taramaları yapılmalıdır. Annenin Covid-19 ile enfekte olmadığı kanıtlanana kadar bebeğin emzirilmemesi önerilmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. Arch Acad Emerg Med. 2020; 8(1): e34.

Kistik Fibrozis Hastalarında COVID-19 Rehberi

Özetleyen: Doç. Dr Nagehan Emiralioğlu, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları

Özet: Hastalarla İletişimi Sağlamak ve Hastalık Riskini Azaltmak için Yapılması Gerekenler:

- 1) Hastaların COVID-19 ile ilgili endişelerini ve korkularını hafifletmek için hastalar, aileleri ve bakıcıları ile iletişim kurulmalı ve desteklenmelidir.
- 2) Bazı hastaların, ailelerin veya bakıcıların COVID-19 ile ilgili psikolojik ve sosyal desteğe ihtiyacı olabileceği unutulmamalıdır.
- 3) Enfeksiyon riskini azaltmak için yüz yüze temas en aza indirilmelidir. Mümkünse telefon, mail ya da video ile konsültasyonlar yapılmalıdır, acil olmayan yüz yüze randevular ertelenmeli, mesaj, telefon ya da mail yoluyla hastalarla iletişim kurulmalıdır. Elektronik reçete kullanımını artırılmalı, gerekli durumlarda evde spirometri yapılması, vücut ağırlığı takibi, uzaktan örneklerin alınması, ilaçların eve ulaştırılması gibi hizmetlerin uygulanması sağlanmalıdır.
- 4) Rutin çocukluk çağı aşılara devam edilmelidir.
- 5) Hastalara, ailelerine ve bakıcılarına COVID-19 ile uyumlu semptomları olduğunda zaman geçirmeden kistik fibrozis merkezine başvurmaları gerektiği söylenmelidir.
- 6) Semptomları nedeniyle doktora başvurduklarında, ilk başvuruda COVID-19 ve pulmoner alevlenme semptomlarının ayırt edilmesinin zor olabileceği unutulmamalıdır.

COVID-19 Durumu Bilinmeyen Olgularda Yapılması Gerekenler:

- 1) Hastalara, ailelerine ve bakıcılarına, COVID-19 salgını ile ilişkili riskler geçinceye kadar, COVID-19'a karşı korunma uyarılarına uymaları gerektiği söylenmelidir.
- 2) Yüz yüze görüşülmesi gereken hastalar için, çapraz enfeksiyonu önlemeye yönelik önlemlere COVID-19'a karşı korunma önlemleri de eklenmelidir.
- 3) Yüz yüze görüşülmesi gereken hastalarda COVID-19 ile enfeksiyona yakalanma veya bulaşma riskini azaltmak için en fazla bir aile üyesi ile veya yalnız doktora gitmeleri konusunda bilgi verilmeli; mümkünse toplu taşıma araçlarını kullanmamaları önerilmelidir.

COVID-19 Pozitif Olan ya da Şüpheli Olgularda Yapılması Gerekenler:

- 1) Hastanın başvuru sırasında COVID-19 düşündürülen semptomları varsa, olası ve kesin olguların tanısı, tedavisi ve izolasyonu konusunda şu ana kadarki tedavi önerileri geçerlidir. Sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu önlemlere dikkat etmesi önemlidir.
- 2) COVID-19 semptomları olan hastalar, hasta yardımı ihtiyaç duymadıkça, mümkünse diğer ev üyelerinden ayrı olarak, iyi havalandırılan bir odada hava yolu temizleme yöntemlerini uygulamalıdır. Bunun nedeni, balgam çıkarmanın COVID-19 için potansiyel olarak bulaşıcı bir aerosol üretme nedeni olmasıdır. Diğer aile üyelerine, hava yoluyla bulaşan aerosollerin temizlenmesi için yeterli zaman geçene kadar odaya girmemeleri söylenmelidir.
- 3) Hastalara, ailelerine ve bakıcılarına, nebulizatörle antibiyotik verildiğinde, aerosollerin nebulizatör içindeki sıvıdan geldiği ve hastadan virüs parçacıkları taşımayacağı açıklanmalıdır. Ailelere ve bakıcılara, hastalara yardımcı olurken nebulizatör maskeleri ile temas sırasında uygun el hijyenine dikkat etmeleri söylenmelidir.

Tedavi ve Bakım Planında Uyulması Gerekenler:

- 1) Hastalara, ailelerine ve bakıcılarına hava yolu temizleme teknikleri, profilaktik oral ve inhale antibiyotik tedavileri, inhale mukosilyer klirens artırıcı tedaviler, KFTR modülatör tedavileri, vitaminler, pankreas enzim replasman tedavileri, beslenme destek tedavileri ve ev egzersizleri gibi rutin uygulamakta oldukları tedavilere devam etmeleri gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.
- 2) Hastalara, ailelerine ve bakıcılarına el yıkamaları ve nebulize tedavide kullanılan yüz maskeleri, ağız maskeleri veya non invaziv ventilasyon için kullanılan yüz maskeleri gibi malzemeleri düzenli olarak yıkamaları veya önerilen temizlik yöntemlerini izleyerek temizlemeleri konusunda bilgi verilmelidir.
- 3) Hastalara, ailelerine ve bakıcılarına, pulmoner alevlenme durumunda ne yapmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.
- 4) Kistik fibrozis hastalarının COVID-19 ile temas sonrası klinik kötüleşme riski daha yüksek olduğundan hastalar yakın monitorize edilmelidir.

Kistik Fibrozis Hasta Bakımında Değiştirilebilecek Uygulamalar:

- 1) Hastanın COVID-19 temasını azaltmak ve kaynakları en iyi şekilde kullanmak için rutin bakımın nasıl değiştirilebileceği düşünülmelidir.

- 2) Kistik fibrozis merkezleri, telefon veya video konsültasyonları ve toplantılar ile hasta iletişimine devam etmelidir.
- 3) Kistik fibrozis merkezleri, hastaneye yatışın gerekli olduğu hastalar için yeterli yatak ve imkan sağlamalıdır.
- 4) Uygun olan durumlarda evde intravenöz antibiyotik verilmesi gerekebilir ve bu uygulamada implante edilebilir intravenöz cihazların yıkanma sıklığı olağan uygulamalara göre azaltılabilir; alternatif mümkün değilse ev ziyareti yapılması düşünülebilir.
- 5) Hastaların ihtiyaç duydukları desteği ve bakımları alabilmeleri ve bu sürecin güvenli bir şekilde yönetilebilmesi için kistik fibrozis ekibi ile yakın iletişimde bulunmaları önemlidir.
- 6) Hastaların bireysel tedavi planlarını değiştirirken; klinik durumlarını ve hasta tercihlerini dikkate almak; multidisipliner ekibin tüm ilgili üyelerini karara dahil etmek; her kararın ardındaki gerekçeleri kaydetmek önemlidir.
- 7) Hastalar, aileleri ve bakıcılarıyla değişen tedavi planlarının riskleri ve yararları paylaşılmalıdır.
- 8) Hastanede solunum fonksiyon testleri, sonuçların hasta klinik yönetimi üzerine doğrudan etkisi olacaksa yapılmalıdır. Mümkünse ev spirometrisi kullanılmalıdır.
- 9) KFTR modülatör tedavilerine devam edilmelidir; tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri ve göz muayenesi sadece klinik olarak gereklirse yapılmalıdır.
- 10) COVID-19 pandemisinin yönetimi nedeniyle ciddi kısıtlamalar göz önüne alındığında, akciğer nakli için bekleme listesindeki hasta seçimi sadece olgu bazında değerlendirilmelidir. Refere edilen hastalar sadece özel durumları olduğunda konsülte edilmelidir.
- 11) COVID-19 salgını sürecindeki kısıtlamalar geçinceye kadar çocuk hastaların erişkin tarafa devri ertelenmelidir.

Sağlık Çalışanlarının Uygulaması Gerekenler:

- 1) COVID-19 şüphesi veya kesin tanısı olan ya da ev içi temas öyküsü olan sağlık çalışanları kendi kendilerini izole etmelidirler.
- 2) Sağlık çalışanının izolasyonu sırasında genel durumu iyi ise; telefon veya video konsültasyonları ve toplantılara katılabilir, uzaktan hasta bakımına katkıda bulunabilir.
- 3) Sağlık çalışanlarının moralini sağlamak için gereken destek verilmelidir.

COVID-19 rapid guideline: cystic fibrosis. NICE guideline. Published: 9 April 2020
www.nice.org.uk/guidance/ng170

COVID-19
ve
Cerrahi

COVID-19 Torasik Maligniteleri için Operasyon Triyaj Kılavuzu: Toraks Cerrahisi Araştırma Ağı Sonuçlarından Bir Konsensüs Bildirimi

Özetleyen: Dr Öğr Üyesi Selçuk GÜRZ (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Özet: COVID-19 pandemi sürecinde, torasik malignitesi olan hastalara uygulanan tanı ve tedavi süreçlerinin etkilendiği görülmüştür. Bu süreçte, farklı kliniklerde cerrahi uygulanacak hastalar konusunda farklı görüşlerin olduğu tespit edilmiş; bu doğrultuda, ortak bir görüş rehberi hazırlanmıştır. Malign hastaların değerlendirilmesi ve cerrahi sırasında kişisel koruyucu ekipmanın kullanıldığı varsayılarak bu konu belirtilmemiştir.

COVID-19 hastalarının sayısının artması durumunda, cerrahların bu değişimlere kendilerini hazırladığı, ve bir cerrahın organizasyon için liderlik yaptığı varsayılarak rehber oluşturulmuştur. Bu süreçte malign hastaların acil, yarı acil ve hastalığın durumuna göre öncelikli sınıflanması önerilmiştir. Genel cerrahi tedavi dışında verilecek kararlar açısından, mutlak multidisipliner bir tümör konseyi kararı olması gerektiği belirtilmiştir.

Bu konseyin göz önüne alması gereken unsurlar:

- 1) Tümörün davranışı ve histolojisi,
- 2) Hastane kaynakları,
- 3) Herhangi bir sebeple klinisyenlerin hastane ziyaretlerini etkileyebilecek faktörlerdir.

Sonuçta özellikle 3 ay erteleme kararı da, tedavi kararı da verilse; hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınması önerilmiştir. Onam formunun; erteleme süresi ve bu süreçte hastanın nasıl takip edileceğini (Toraks BT, vs.), erteleme süreci veya pandemiye bağlı kısıtlamalar ortadan kaldırıldığında hastaların öncelik sınıflamasında hangi kategoride olduğu, cerrahi rezeksiyon uygulanmaz ise alternatif tedavi yöntemlerini kapsayan ayrıntıları içermesi önerilmiştir. Yazarlar bu rehberin kesin bağlayıcı olmadığını, klinisyenlerin pandemi durumuna göre karar vermesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu süreçte muhtemel cerrahi aday olan hastaların etkileneceğini, preoperatif değerlendirmenin kısıtlanacağını (SFT, vb. için), şartlara göre rehberde değişiklikler olabileceği vurgulanmıştır. Cerrahi ile ilgili potansiyel risklere ilişkin erteleme veya uygulama kararlarında şeffaflık olması gerektiği, cerrahların bu kararları hastalarla tartışması gerektiği ifade edilmiştir. Multidisipliner ekipler, rezeksiyon reddedilir veya imkansızsa, cerrahiye alternatif tedavi stratejiler için teşvik edilmelidir.

Sonuç olarak; COVID-19 pandemisinde, torasik malignitesi olan hastaların, özellikle 3 ay erteleme kararı aşamasının multidisipliner bir konsey kararı ile alınması, tedavi kararı ne olursa olsun, hasta ile paylaşılması ve yazılı onam formu alınması gereği vurgulanmıştır.

Thoracic Surgery Outcomes Research Network, Inc: Mara Antonof, MD, eah Backhus MD, Daniel J. Bofa MD, et al. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.005>

COVID-19 Enfeksiyonunun Kuluçka Döneminde Ameliyat Olan Hastaların Klinik Özellikleri ve Sonuçları

Özetleyen: Uzm Dr Hüseyin Arıkan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Yoğun Bakım Kliniği

Özet: COVID-19'un seyri uzundur ve inkübasyon döneminde bile oldukça bulaşıcıdır. COVID-19 salgınının erken safhasında, enfeksiyonunun kuluçka döneminde elektif ameliyatlara giren az sayıda asemptomatik hastaya rastlanmıştır. Yazarlar tarafından bu grup hastaların dikkati hak eden spesifik bir cerrahi hasta popülasyonunu temsil ettiğine inanılmaktadır. Ameliyat geçiren COVID-19 hastalarının klinik özellikleri ve sonuçları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Sezaryen operasyonu ile doğum yapılması gerek COVID-19 hastaları ile ilgili raporlar mevcuttur ancak daha çok hastaların klinik özellikleri ve vertikal hastalık geçişi olup olmadığı üzerinde durulmuştur. COVID-19 enfeksiyonunun inkübasyon döneminde istemeden yapılan cerrahinin hastaların sonuçları üzerindeki etkisine ilişkin veriler eksiktir, ancak bu ameliyatın viral enfeksiyonları kontrol altına alan ana mekanizma olan hücre aracılı bağışıklığın derhal bozulmasına neden olabileceği göz önüne alındığında, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için çok önemlidir. Bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu kuluçka döneminde elektif ameliyat edilen hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavisi ve sonuçlarının sunulması ve hastalık ilerlemesi nedeniyle YBÜ bakımı alan ciddi hastaların yoğun bakım takibi gerekmeyen hastalarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu retrospektif çok merkezli çalışma Wuhan bölgesindeki 4 hastanenin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. 1 Ocak'tan 5 Şubat 2020'ye kadar elektif ameliyat geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Operasyonlar, Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan cerrahi prosedürlerin hiyerarşik yönetimi için alınan önlemlere göre teknik zorluk, karmaşıklık ve risk derecesine göre dört düzeyde sınıflandırılmıştır. Çalışmaya alınan 34 hastanın ortanca yaşı 55 (IQR 43 – 63) iken 20'si (%58,8) kadındı. 15 (%44,1) hasta organ fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi veya mekanik ventilasyon ihtiyacı nedeniyle YBÜ'ne alınmıştır. 20 (%58,8) hastada 1 veya daha fazla komorbidite vardı. En sık görülen komorbidite 13 (%38,2) hasta ile hipertansiyon olmuştur. Çoğu hastaya cerrahi güçlük kategorisi ile seviye 2 ve seviye 3 ile ameliyat edildi. Yoğun bakım ünitesine alınan 15 hastanın 13'üne seviye 3 ameliyat uygulanmıştır. Buna karşılık, yoğun bakım dışı hastaların çoğunluğu için cerrahi zorluk kategorisi seviye-2 idi. Yoğun bakım ünitesindeki hastalar daha uzun cerrahi süresine (medyan süre, 200 dk [IQR, 125-240] vs 70 dk [IQR, 53-215]; P = 0.04) sahipti ve ameliyattan sonra semptomlara kadar geçen süre (medyan zamanı, 2.0 gün [IQR, 1.0-4.0] 5.0 gün [IQR, 2.0-6.5]; P = 0.02) daha kısa idi. YBÜ bakımı almayan hastalarla karşılaştırıldığında YBÜ bakımı gerektiren hastalar anlamlı olarak daha yaşlıydı (ortanca yaş, 55 yaş [IQR, 44-74] vs 47 yaş [IQR, 29-58]; P = 0,03) ve daha çok yatan komorbiditeleri vardır (12 [%80,0] vs 8 [%42,1; P = 0.04). Ameliyat sonrası tüm hastalarda pnömoni gelişmiştir. Tüm hastalara antiviral tedavi (lopinavir/ritonavir) ve antibiyotik tedavisi verilmiştir. YBÜ'ne kabul edildikten sonra yedi hasta öldü, hepsi cerrahi zorluk kategorisi-3'te ameliyat edilmiştir. Yaş aralığı 34-83 yaş arasındaydı ve 4'ü kadındı.

Bu çalışmaya katılan 34 hastanın hepsinin hastaneye yatmadan önce Wuhan Şehri'nden gelmişti ve hiçbirinin ameliyattan önce COVID-19 belirtisi veya semptomu yoktu. Dikkat çekici bir şekilde, COVID-19 semptomları, cerrahinin tamamlanmasından hemen sonra ortaya çıkmıştır ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu çok kısa sürede laboratuvarında doğrulanmıştır. Hastalığın ilerlemesi sırasında, postoperatif 34 hastanın 15'i (%44,1) YBÜ alınmıştır. Bu oran cerrahi olmayan COVID-19 hastalarına göre çok daha yüksektir. Operasyon sonrası semptomların çok kısa sürede ortaya çıkması ve bu sürenin olağan COVID-19 seyrinden farklı olması cerrahinin COVID-19 hastalığının ilerlemesini alevlendirebileceğini ve/veya hızlandırabileceğini düşündürmektedir. Operatif 34 hastanın yedisi (%20,6) COVID-19 ile ilişkili komplikasyonlardan ölmüştür. Bu mortalite oranı, cerrahisi olmayan COVID-19 hastalarında bildirilen genel vaka-ölüm oranı olan %2,3'ten çok daha yüksektir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun inkübasyon periyodu sırasında cerrahi stresin meydana gelmesi hastalık ilerlemesini ve şiddetini arttırmış olması olasıdır. Cerrahi sadece bağışıklık fonksiyonunda ani bozulmaya neden olmakla kalmaz, aynı zamanda erken sistemik inflamatuvar yanıtı da tetikleyebilir. Sonuç olarak COVID-19 salgını sırasında bir hastanın elektif cerrahi işlemlerden önce belirli bir süre (WHO tarafından tavsiye edilen 14 günlük karantina dönemi gibi) izole edilmesinin veya koronavirüs enfeksiyonunun dışlanması gerekli olabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmadan önce: PubMed ve Çin Ulusal Bilgi Altyapısı veritabanı taramasından COVID-19 ve cerrahi ile ilgili 2 çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmanın katkısı: Bu çalışma cerrahinin COVID-19 progresyonu ve prognozu üzerine etkilerini tanımlayan ilk çalışmadır. Bulgular ayrıca yaş, komorbiditeler ve cerrahi karmaşıklık dahil COVID-19 enfeksiyonu olan operatif hastalarının kötü sonuçları için potansiyel risk faktörleri önermektedir.

S. Lei et al., Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection, EClinicalMedicine (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331> <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2820%2930075-4>

COVID-19
ve
Pediatri

Çocuklarda Coronavirüs Hastalığı- ABD Verileri (12 Şubat-2 Nisan 2020)

Özetleyen: Doç. Dr Nagehan Emiralioğlu, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları

Özet: 2 Nisan 2020 itibarıyla, COVID-19 pandemisi dünyada 890.000'den fazla olguda görülmüş ve 45.000'in üzerinde ölüme neden olmuştur; bu tarihe kadarki olguların 239.279'u ABD'den olup 5443 ölüm bildirilmiştir. ABD'de nüfusun %22'si 18 yaş altındadır. Çin verileri pediatrik COVID-19 olgularının erişkinlerden daha hafif seyirli olabileceğini ve farklı semptomlar sergileyebileceğini göstermektedir. ABD'de laboratuvarla doğrulanmış 149.082 COVID-19 olgusunun 2572'si (%1.7) 18 yaş altı çocuklardan oluşmaktadır. Laboratuvarla doğrulanmış tüm olguların 146.510'u (%98) 18 yaş üzerinde; %76'sı 18-64 yaş arasındadır. ABD verilerine göre pediatrik olguların %73'ünde ateş, öksürük ya da nefes darlığı semptomu olup bu semptomlar 18-64 yaş arası erişkinlerde %93 oranındadır. Çocuklarda hastaneye yatış oranı %20, erişkinlerde %33'tür. COVID-19 çocuk olgularının çoğunluğu, ağır klinik seyirli olmamakla birlikte, bu yaş grubunda da hastaneye yatış neden olan ciddi COVID-19 olguları görülebilir. 18 yaş altı bu 2572 olgunun median yaşı 11 (0-17 yıl) olup; olguların %32'si 15-17 yaş arası, %27'si 10-14 yaş arası, %15'i 5-9 yaş arası, %11'i 1-4 yaş arası, %15'i 1 yaş altı olduğu görülmüştür. Cinsiyeti bilinen 2490 olgunun 1408 (%57)'i erkektir. 18 yaş üzeri erişkinlerin de %53'ünün erkek cinsiyette olduğu bilinmektedir. Temas öyküsü bilinen olguların %91'inde temas öyküsü vardır. Başvuru özellikleri bilinen çocuk olguların %56'sında ateş, %54'ünde öksürük, %13'ünde nefes darlığı kaydedilirken; bu semptomlar 18-64 yaş arasında sırasıyla %71, %80, %43'tür. Miyalji, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve ishal pediatrik olgularda daha az oranda da olsa bildirilmiştir. (Tablo 1) Çocuk olguların %68'inde ateş olup öksürük veya nefes darlığı olan olgu yoktur. Hastaneye yatış bilgileri 18 yaş altı 745 olgu, 18-64 yaş arası 35.061 olgunun mevcuttu. Bu verilere göre 18 yaş altı çocuklarda %5.7-20 oranında hastaneye yatış, %0.58-2 oranında yoğun bakım yatışı olduğu görüldü. 18-64 yaş aralığında ise %10-33 oranında hastaneye yatış, %1.4-4.5 oranında yoğun bakım yatışı olduğu görüldü. Özellikle 1 yaş altı çocuklarda, pediatrik olgular içinde %62 (59 olgu) gibi en yüksek oranda hastaneye yatış gereksinimi olduğu saptandı, bu olgulardan beşi de yoğun bakımda izlendi. 1-17 yaş arası olgularda hastaneye yatış %4.1-14 oranında değişmekteydi. Bilgilerine ulaşılabilen olguların %23'ünde alta yatan bir hastalık mevcuttu. En sık görülen hastalıklar kronik akciğer hastalıkları (astım da dahil), kardiyovasküler hastalıklar ve immün yetmezlikti. Alta yatan hastalığı olan olguların %77'si hastaneye yatırılarak izlendi, ayakta izlenen %12 olgunun da alta yatan bir hastalığı mevcuttu. Pediatrik olgulardan 3'ü kaybedilmiş, ancak bu olguların ölüm nedeninin COVID-19 olup olmadığı halen araştırılmaktadır.

Sonuç olarak; bu ön değerlendirme, çocuklarda COVID-19 hastalığında, daha önce rapor edilen ateş ve öksürüğün her zaman olmadığını göstermektedir. Bir yaş altı çocuklar ve alta yatan hastalığı olan olgularda hastaneye yatışın daha fazla olduğu görülmüştür. Çin verileri de çocuk olgularda %41.5 oranında ateş, %48.5 oranında öksürük semptomlarını bildirmiş, %1.8 oranında da yoğun bakım ihtiyacı olduğunu göstermiştir. ABD verilerinde, olguların %57'sinin erkek cinsiyette olduğu görülmüştür, ancak daha önce Çin'den rapor edilen çocuk verilerinde erkek ve kız cinsiyetleri arası fark olmadığı bildirilmiştir. Erkekler ve kadınlar arasındaki COVID-19 insidansında veya ciddiyetinde herhangi bir potansiyel farkın nedeni bilinmemektedir. Bu analizde, 1 yaşın altındaki hastalar da dahil olmak üzere tüm pediatrik yaş gruplarındaki erkeklerin baskın olması, COVID-19'un cinsiyet duyarlılığındaki farklılıkta biyolojik faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bugüne kadar çocuklar arasında bildirilen olguların büyük çoğunluğu ağır klinik seyirli olmasa da, klinisyenler çocuklarda COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenmeli ve özellikle alta yatan hastalığı olan bebekler ve çocuklarda yakın izlem gerekliliği unutulmamalıdır. Asemptomatik ve hafif klinik seyirli çocuklar hastalığın yayılmasında önemli rol oynadığından solunum hijyeni, izolasyon ve koruyucu önlemlere uyulması önemlidir.

Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara AL, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 6 April 2020. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>

Tablo 1: 18 yaş altı (n:291) ve 18-64 yaş arası (n:10.944) Olguların Semptom ve Bulguları

| Semptomlar | Pediatrik Olgular n(%) | Erişkin Olgular n(%) |
|---------------------------|------------------------|----------------------|
| Ateş, öksürük veya dispne | 213 (73) | 10.167 (93) |
| Ateş | 163 (56) | 7794 (71) |
| Öksürük | 138 (47) | 8775 (80) |
| Dispne | 39 (13) | 4674 (43) |
| Miyalji | 66 (23) | 6713 (61) |
| Burun akıntısı | 21 (7) | 757 (6,9) |
| Boğaz ağrısı | 71 (24) | 3795 (35) |
| Baş ağrısı | 81 (28) | 6335 (58) |
| Bulantı/kusma | 31 (11) | 1746 (16) |
| Karın ağrısı | 17 (6) | 1329 (12) |
| İshal | 37 (13) | 3353 (31) |

Çocuklarda COVID-19 ve Değişen İnflamatuvar Yanıtlar

Özetleyen: Doç. Dr. Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu (TTD Erken Kariyer Grubu Üyesi)
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Özet: COVID-19 salgını tüm yaş gruplarını etkilerken çocuklarda daha nadir ve hafif seyirli görülmektedir. Onsekiz yaşın altındaki hastalar, ağır hastaların sadece % 2'sini oluşturmaktadır. Ayrıca asemptomatik çocuklar virüsü vektör olarak taşıyabilirler. Yetişkinler ve çocuklar arasındaki bu seyir farklılığı renin-anjiyotensin sistemindeki (RAS) reseptörlerin farklılıkları ve patojenlere karşı değişen inflamatuvar yanıtlarla ilişkili olabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü (ACE2): SARS-CoV-2 virüsü hücre içine girmek için SARS-CoV ile benzer şekilde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullanır ve esas olarak solunum yolundan yayılır. Bu reseptörler, vücutta monositler, nötrofiller ve lenfositler gibi bağışıklık hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücrede bulunur. RAS sistemi Anjiyotensin II ve ACE2 aracılığı ile inflamatuvar yanıtları düzenleyerek pro-ve anti inflamatuvar yanıtları değiştirir. Anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT1R) antagonisti olan losartan gibi spesifik inhibitörlerin hayvan modellerinde septik şokta etkili olduğu gösterilmiştir. Çok yüksek ve çok düşük ACE2 seviyeleri anormal immün yanıt ve pulmoner inflamasyona neden olabilir. ACE2'nin azalması, yaşlanmış hayvan modellerinde dikkat çekicidir. ACE2'deki değişiklikler nötrofil akışı ve akciğer inflamasyonu için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte prelinik modellerin aksine, ACE ve ACE2 düzeylerinde yenidoğan döneminden yaşlılığa kadar olan farklı yaş gruplarında anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. İnflamasyon: Yetişkinlerde ve çocuklarda inflamatuvar yanıtlar yaşam boyu farklılık gösterir. Nötrofil fonksiyonu ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin yaşla arttığı ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromunun (ARDS) şiddeti ile ilişkili olduğu; bunun ARDS seyrinde yaşa bağlı farklılıkları kısmen açıklayabileceği bulunmuştur. Miyeloperoksidaz, IL-6, IL-10 ve p-selektin düzeyleri yaşla birlikte artarken, hücreler arası adezyon molekülü-1 yenidoğanların bronkoaveolar lavaj sıvılarında daha yüksek saptanmıştır. Nötrofillerdeki 2360 genin, monositlerdeki 965 ve lenfositlerdeki 109 genin, pediatrik septik şok sırasında daha az ya da daha çok regüle edildiğini gösteren ve septik şokta dolaşımdaki lökositlerin esas nötrofillerden daha farklı gen profiline sahip olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Pediatrik septik şokta yaşa bağlı transkriptomik yanıtta dramatik farklılıklar bulunmuştur. Yenidoğan döneminden yetişkinliğe kadar fitohemaglutinine yanıt olarak sitokin üretiminin ontojenitesi incelenmiş ve yaşamın başlarında artmış olan IL-10'un ileri yaşlarda dengeli IL-10/Th1/Th2/Th17 sitokin seviyelerine geçişi gösterilmiştir. Bu durum patojenlerden korunmayı sağlar ve sitokin fırtınasını düzeltir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu, ARDS ve multi organ disfonksiyonu (MODS) ile sonuçlanan büyük bir proinflamatuvar yanıt veya sitokin fırtınası ile karakterizedir. Bu sonuç etiolojinin hemofagositoz veya makrofaj aktivasyon sendromu olabileceğini düşündürmektedir. Anti-inflamatuvar tedavinin mortaliteyi azaltabileceği hasta alt grubunu belirlemek için ciddi COVID-19'lu hastaların hiperinflamasyon açısından laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında steroidler, intravenöz immüno globulin, seçici sitokin blokajı (örn., Anakinra veya tocilizumab), Remdesivir, hidrosiklorokin ve JAK inhibisyonu bulunur. Sepsis, vücudun sistemik enfeksiyona verdiği iki fazlı yanıt olarak tanımlanmıştır. Başlangıçta şiddetli bir proinflamatuvar faz ve sitokin fırtınası vardır. Bunu daha sonra potansiyel olarak uzun süreli immüno supresyon dönemi takip eder. Bu düzensiz immüno supresyon aşaması sepsise bağlı ölümlerin ana nedenidir. Bu aşamada uygulanan anti-inflamatuvar tedaviler zararlı olabilir. Kişisel immün yanıtların bilinmesi anti-IL-6 gibi tedavilerin başlatılmasında yardımcı olabilir ve tedavi seyri boyunca pro ve anti-inflamatuvar yanıtların izlenmesi tedavi açısından yararlı olacaktır. Ayrıca sepsis tanımlarının ve yanıtlarının çocuklarda ve yenidoğanlarda da farklı olduğu bilinmektedir. Değişik yaş gruplarındaki bağışıklık yanıtlarındaki farklılıkları daha iyi anlamak hedeflenebilecek immünoterapiler için değerli olacaktır.

Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res.* 2020 Apr 3. doi: 10.1038/s41390-020-0881-y. https://www.nature.com/articles/s41390-020-0881-y_reference.pdf

COVID-19 salgını sırasında çocuklardaki davranışsal ve duygusal bozukluklar

Özetleyen: Uzm Dr Tuğba Ramaslı Gürsoy (TTD Erken Kariyer Görev Grubu)
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Özet: COVID-19, dünya çapında sağlık için büyük bir tehdit ve küresel ekonomi için ise bir tehlike olarak algılanmakta, insanların günlük davranışlarını, duygularını etkileyerek panik anksiyete, depresyon ve yoğun korkulara neden olmaktadır. Çocuklar COVID-19'dan yetişkinlere göre daha az etkileniyor gibi görünse de, Çin'deki salgından etkilenen ilk bölgelerdeki raporlar, çocukların ve ergenlerin psikolojik olarak etkilendiğini ve davranışsal problemlerinin ortaya çıktığını göstermektedir. Çocuklar korku, belirsizlik, fiziksel ve sosyal izolasyon deneyimleri yaşayıp, okullarından uzun süre uzak kalmaktadırlar. Anksiyete, depresyon, uyku hali, bozulmuş sosyal etkileşim ve iştah azalması yaygın olarak bildirilen diğer belirtilerdir.

Çin ve Avrupa Pediatri Birliği – Ulusal Avrupa Pediatri Dernekleri ve Dernekleri Birliği (EPA-UNEP-SA) çalışma grubunun hazırladığı Shaanxi Eyaleti'nde 3-18 yaş arası 320 çocuk ve ergenin (168 kız ve 142 erkek) değerlendirildiği, ebeveynler tarafından internet üzerinden doldurulan ankette en yaygın psikolojik ve davranışsal sorunların, bağımlılık, dikkat dağınıklığı, sinirlilik ve salgın hakkında soru sorma korkusu olduğu saptanmıştır. DSM-5 kriterlerinin kullanıldığı ankette çocukların salgın ve akrabalarının sağlığı hakkında soru sorma korkusu, kabus görme, kötü uyku kalitesi, iştahsızlık, fiziksel rahatsızlık, ajitasyon, dikkatsizlik, bağımlılık ve ayrılma problemleri olduğu saptanmıştır. 3-6 yaş grubundaki çocukların aile üyelerinin enfeksiyona yakalanma korkusu ve bağımlılık gibi belirtileri büyük çocuklardan daha fazla gösterdiği saptanmıştır. 6 -18 yaş arası çocuklarda dikkatsizlik ve sürekli sorgulama halinin sık olduğu görülmüştür. Tüm yaş gruplarındaki çocuklarda saptanan en ciddi psikolojik sorunların bağımlılık, dikkatsizlik ve sinirlilik olduğu görülmüştür. Salgından çok etkilenen bölgelerde yaşayan çocuklarda korku ve kaygı gibi duyguların oranları daha yüksek bulunmuştur.

Çinli çocuk doktorlarının ebeveynlere ve aile üyelerine önerdiği önlemler, korku ve endişelerini gidermek için çocuklarla iletişimi arttırmak, yalnızlığı hafifletmek için birlikte oyunlar oynamak, fiziksel aktiviteyi arttıran faaliyetleri teşvik etmek, çocuğun hissedebileceği endişeyi, korkuyu ve stresi azaltmak için müzik terapisini kullanmaktır. Aileler tarafından medya, çocuklarının sıkıntılarını hafifletmek ve yaşadıkları olumsuz durumla ilgili endişelerini gidermek için okuma ve fiziksel egzersiz konusunda büyük ölçüde başarıyla kullanılmıştır. Ayrıca, ebeveynler uyku zorluklarına, kabuslara dikkat etmeli, gündüz uykusunun artması önlenmeli, ebeveynlere uyku hijyeni ve rahatlama yöntemleri önerilmeli, stresi azaltmak için olumlu bir psikolojik tutum modellenmeli, çocukların dikkati daha üretken ve olumlu alanlara yönlendirilmelidir. Salgınlar gibi felaketlerden etkilenen bölgelerde yaşayan çocukların küçük hayal kırıklıklarından büyük yaşam travmalarına kadar her şeyi yönetmelerine yardımcı olacak kendini çabuk toparlayabilme becerisinin geliştirilmesi için halk sağlığı programları oluşturulmalı ve uygulanmalıdır. Tüm önlemler bu zor dönemin kolay atlatılması için çocuğun desteklenmesine odaklanmıştır.

Çocuklar ve ergenler sağlık uzmanları, aileler ve okul ortamı da dahil olmak üzere diğer sosyal bağlantılar tarafından uygun şekilde desteklenirse, sıkıntılı durumların üstesinden gelebilirler. Zaman içinde duygusal ve fizyolojik olarak stabilize olabilirler. Bu ön rapor, mevcut ve gelecekteki olası salgın hastalıklardan etkilenen çocukların bakımı ile ilgilenen profesyoneller için yararlı olabilir.

Jiao WY, Wang LN, Liu J et al. J Pediatr. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. 2020 Apr 2; S0022-3476(20)30336-X. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.013. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.03.013>

COVID-19 İle İlgili Diğer Literatürler

COVID-19 Salgını Sırasında Sağlık Çalışanlarında Kaygı Nedenlerinin Anlaşılması ve Ele Alınması

Özetleyen: Uzm. Dr. Berrin Er, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım

Özet: Bu yazıda, sağlık çalışanlarının hastalarına ve yaşadıkları topluma bakım sağlayacak donanımına sahip olmaları için gereken iş gücünü desteklemeye yönelik önemli hususlar özetlenmektedir. Bu düşünce ve öneriler daha çok deneyime, sağlık uzmanlarından doğrudan gelen taleplere dayanmaktadır. COVID-19 salgını tüm uluslar, kıtalar, ırklar ve sosyoekonomik gruplardan insanları etkiledi. Tüm toplulukların karantinaya alınması, okulların kapatılması, sosyal izolasyon gibi nedenlerle günlük yaşam aniden değişti. COVID-19'un hızlı yayılması ve enfekte bireylerin bir kısmında semptomların şiddetli seyretmesi sağlık sistemlerinin sınırlarını zorladı. Ventilatör sayısı ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yataklarındaki potansiyel yetersizlik iyi tanımlanmış olsa da, yeterli işgücü olmadığı sürece ek malzeme sağlanmasının sorunları çözmeyeceği belirtilmektedir. Bu krizde yeterli sağlık işgücünün sürdürülmesi için mevcut personelin iş gücünü en üst düzeye çıkarmak gerekir.

Sağlık çalışanları tüm insanların karşı karşıya kaldığı duygusal stres faktörleriyle başa çıkmakta, aynı zamanda hastalığa daha fazla maruz kalma riski, aşırı iş yükleri, etik ikilemler ve aşına oldukları çalışma ortamından çok farklı bir uygulama ortamı ile karşı karşıyadırlar. Kaygı Nedenleri: Kaygı nedenlerini anlamak için COVID-19 salgınının ilk haftasında hekim, hemşire, fellow, asistanlar (toplam 69 kişi) ile gerçekleştirilen sekiz oturumda 3 temel kaygı nedeni araştırıldı: sağlık uzmanlarının en çok endişe duydukları konular, liderlerinden bekledikleri davranış şekli ve hangi somut destek kaynaklarının kendileri için en yararlı olacağına inandıkları.

Bu tartışmalar sürekli olarak 8 kaygı kaynağına odaklandı:

- (1) Uygun kişisel koruyucu ekipmana erişim,
- (2) İşyerinde COVID-19'a maruz kalmak ve enfeksiyonu ailelerine götürmek,
- (3) Eğer COVID-19 semptomu gelişirse hızlıca teste erişim sağlanması,
- (4) Enfeksiyon gelişmesi durumunda kurumun kişisel ve ailesel gereksinimlerini destekleyeceğine / bunlarla ilgileneceğine dair belirsizlik,
- (5) Artan çalışma saatleri ve okulların kapanması nedeniyle çocuk bakımındaki aksaklık,
- (6) Çalışma saatleri ve talepler arttıkça diğer kişisel ve ailesel ihtiyaçlar (gıda, konaklama, ulaşım) için destek sağlanması,
- (7) Yeni bir alanda (örneğin yoğun bakım ünitesi olmayan) görevlendirildiğinde yetkili tıbbi bakım sağlayabilme (YBÜ hemşireleri olarak görev yapmak zorunda olan hemşireler) ve
- (8) Güncel bilgi ve iletişime erişim eksikliği.

Bu 8 endişe sağlık çalışanlarından kurumlarına 5 istek şeklinde belirtilebilir: beni duy, beni koru, beni hazırla, beni destekle ve benimle ilgilen.

Sağlık Çalışanlarının Liderlerinden Beklediği Mesajlar ve Eylem Planları:

Endişelerini gidermek için somut eylemlere ek olarak, sağlık uzmanları bu çalkantılı dönemde görünür liderlik istemektedir. Hastane yöneticileri, başhemşireler ve bölüm başkanları gibi liderler, sosyal mesafenin kısıtlamaları göz önüne alındığında, alanda olmanın ve ekipleriyle bağlantı kurmanın yenilikçi yollarını düşünmelidir. Liderlerin endişe kaynaklarını anlamaları, sağlık çalışanlarının endişelerinin tanındığından emin olmaları ve endişeleri mümkün olduğunca azaltan yaklaşımlar geliştirmeye çalışmaları önemlidir. COVID-19 hastalarına bakım veren hastane birimlerini ziyaret eden liderler çalışanlar tarafından takdir edilmektedir. Liderlerin tüm sorunlara çözüm bulması beklenmese de, çalışanların ihtiyaçları konusunda duyarlı olması ve çözüm için çabalaması beklenmektedir. Çalışanlar geliştirilen acil durum hazırlık planları yapılırken sürecin bir parçası olmak istemektedir.

Sağlık çalışanları genellikle kendilerine güvenirlere ve birçoğu yardım istemez. Bu özellikleri, iş yükünün artmasına, kendi klinik uzmanlık alanı dışında görevlendirme ve daha önce karşılaşmadıkları bir hastalık ile başa çıkılmasını zorlaştırmaktadır. Liderler ekip üyelerini ihtiyaç duydukları zaman yardım istemeye teşvik etmeli ve çalışanlar ile liderlerin birbirlerine güvenmeleri gerektiğini vurgulamalıdır. Liderler çalışanların zor karar alma durumlarında yalnız olmadıklarını hissettirmelidir. Çalışanlar ayrıca kendi başlarına daha az önemli ve ertelenebilir faaliyetleri erteleyebilme yetkisine sahip olmalıdır. Basit ve gerçek şükran ifadeleri, ölümcül hastalığa yakalanan hastalara yardım etmek için hayatlarını riske atan sağlık çalışanlarının merhametini güçlendirmeye ve onurlandırmaya hizmet edebilir. Çalışanlarda şefkat duygusunun güçlendirilmesi her gün olağanüstü zor klinik şartlarda bakım sağlamak

için empati yapmalarına ve korkunun üstesinden gelmelerine yardımcı olur. Bu süreç liderliklerde başlar. Yine de, liderlerin şükranları, bu zorlu dönemde sağlık profesyonellerini duyma, koruma, hazırlama, destekleme ve bakım çabalarıyla birleştirilmezse içi boştur. Sonuç olarak; tek başına hasta yataklarının, ventilatör sayısının arttırılması salgın ile mücadelede yeterli olmayacaktır. Hastalara bakım verecek personel sayısının arttırılması, daha önemlisi mevcut personelin verimli çalıştırılması çok önemlidir. İş gücünün arttırılabilmesi için çalışanların endişeleri göz önünde bulundurulmalıdır. Sağlık çalışanlarının kurum ve amirlerinden asıl beklentilerinin, kendilerinin ve ailelerinin destekleneceği konusunda kesin bir güvence olduğu görülmektedir.

Kriz ortamında liderlerin çalışanların gereksinimlerine duyarlı olması, her türlü soruna çözüm bulamasa da sahada yer aldığını hissettirmesi ve çözüm arayışı içinde olduğunu hissettirmesi beklenmektedir. Kurum ve amirler tarafından yapılan şükran ifadeleri, bu riskli ortamda çalışanların empati kurarak korkunun üstesinden gelmelerine yardımcı olur.

Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic. JAMA. Published online April 07, 2020. doi:10.1001/jama.2020.5893. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764380>

Çin'de COVID-19 Bulaşının Sıcaklık veya UV Radyasyon ile İlişkisi Yok

Özetleyen: Uz. Fzt. Elif Develi (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Özet: Literatürde influenza ve ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu (SARS) gibi enfeksiyöz hastalıkların bulaşı ve hava durumu arasındaki ilişki olduğu bildirilmiştir. Örneğin, hava sıcaklığındaki ani değişimlerin SARS riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte düşük sıcaklık ve UV indeksi ile influenza virüs aktivite artışı arasında korelasyon vardır.

Bu araştırmanın amacı, farklı Çin şehirlerindeki meteorolojik faktörler ve COVID-19 bulaşı arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Araştırmaya dahil edilen COVID-19 tanısı almış hastaların bilgileri, National Health Commission ve Provincial Health Commissions of China web sitelerinden alınmıştır. Kümülatif sayı hesaplanması için 9 Mart 2020 ve sonrası her bir şehirde en az 10 COVID-19 tanısı almış hastaların olduğu 224 şehir seçilmiştir. Reprodüksiyon sayısı (R0), Çin'de hasta sayılarının pik yaptığı tarih olan 10 Şubat 2020 ve sonrasında, her bir şehirde en az 50 COVID-19 tanısı almış hastaların olduğu 62 şehir baz alınarak hesaplanmıştır. Günlük sıcaklık ortalamaları ve bağıl nem bilgileri Çin Meteorolojik Veri Paylaşımı Hizmet Sistemi'nden alınırken, UV radyasyon bilgileri NASA Aura uydusundan alınmıştır. 224 şehirde hava sıcaklığı en düşük 17.8°C, en yüksek 22.0°C ve UV radyasyon ortalaması ise 1332.5 ± 594.0 , $385.3222.0 \text{ J/m}^2$ 'dir. Regresyon analizi sonuçlarına göre COVID-19 bulaşı ve hava sıcaklığının artışı arasında anlamlı bir fark yoktur (R_0 ; $\chi^2=0.93$, $p=0.92$). Ayrıca UV ışığa maruziyet artışı ve COVID-19 bulaşı arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur (R_0 ; $\chi^2=0.91$, $p=0.92$).

Literatürde sıcak mevsimlerde yüksek D vitamini alımı (bağışıklık sistemine olumlu etkileri), daha fazla UV radyasyon maruziyeti ve okulların kapalı olması nedenleri ile SARS ve influenza bulaşının sıcaklık ile azaldığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada SARS-CoV-2 bulaş hızı hava sıcaklığındaki ve UV radyasyon artışı ile azalma göstermemiştir.

Yao Y, Pan J, Liu Z, et al. No Association of COVID-19 transmission with temperature or UV radiation in Chinese cities. Eur Respir J 2020; in press
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32269084>

SON SÖZ

Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu olarak COVID-19 Pandemisinin başından itibaren değerli üyelerimize dünya tıp literatüründen konuyla ilgili makaleleri derleyerek özet çeviriler yapmaya başladık. Günlük pratikte salgının işgücünü sağlayan meslektaşlarımıza, hakkında çok az bilgimiz olan bu yeni virüs ve yaptığı çok bulaşıcı, bir oranda da yaşamı tehdit eden hastalığı çok yönüyle tanıtmaya çalıştık.

Bundan kısa süre önce “COVID-19 Makale Özetleri” adıyla o zamana dek özetlemesini yaptığımız makaleleri bir kitapta topladık. Çok fazla kişiye ulaştı, çok kişiden başvuru kaynağı olarak kullandıklarını öğrendik. Biz makale özetlemeye ara vermeyerek üye email grubumuzda her gece 21:00’de paylaşmaya devam etmiştik. Böylece yeni bir cildi dolduracak sayıda (41) makale özetimiz birikti. Önceki çalışmamızın gördüğü ilgiden güç alarak, ikinci cildin ve olursa sonraki ciltlerin de dizgisini yapmak için en başından bize güvence veren Göksel Altınışik Ergur hocamıza gönderdik.

Erken Kariyer Görev Grubumuzun deneyimi bütün gruba yayma, giderek genişleyen ekiplerle işbirliği içinde iş görme ilkesini belirlediği için bu ciltte makale özetlerini hazırlayan arkadaşlarımıza, gözden geçirilip düzenlenme konusunda Dilek Karadoğan ve Fatma Tokgöz Akyıl yanında yeni isimler eklendi. Özetlerin düzenlenmesinde görev alan Erken Kariyer Görev Grubu üyelerimiz: Fatma Tokgöz Akyıl, Canan Gündüz Gürkan, Feride Marım, Aycan Yüksel, Hüseyin Arıkan, İrem Şerifoğlu, Zehra Nur Töreyan, Dilek Karadoğan oldu. Emekleri için sonsuz teşekkür ederiz.

Her bir makalenin özeti, görev grubumuzun değerli bir üyesinin elinden çıktı. Özetleyen kişinin adına makalelerde yer verdik. Ayrıca da her makalenin orjinalinin künyesini, özetten ilgi duyup aslına ulaşmak isteyen okuyucularımız için en sona yazdık.

Elimize geçen literatürlerin birçoğunun uygun hakemlik sürecinden geçmeden, tabiri caizse fırından çıktığı gibi servis edildiğinin bilinci ve sorgulayıcılığıyla ele alınmasını istedik. Birbirimizle adeta yarışarak işbölümü yaptığımız, makaleyi çevirmek için atak davrananın görevi üstlendiği, öte yanda yoğun olanı/yorulana dinlendirip uygun koşulları sağlanana dek yerini doldurmaya çalıştığımız eşit, adil ve en önemlisi kardeşçe bir ekip çalışması yaptık. Bu süreçte yalnızca COVID-19’u değil dostluğu, dayanışmayı ve geleceğimize güvenmeyi de iyice sindirdik.

Şimdi bu emeğimizi bir kez daha sizlerle paylaşmaktan mutluluk duyduğumuzu ifade ederek salgınla mücadelemizde katkı sunmasını diliyoruz. Kendi yayınlarımızı gerçekleştirmek için de kolları sıvadık. Bu ekip içinde olduktan sonra yalnız bir hayal ya da dilek olarak kalmayacağını artık çok iyi biliyoruz.

Salgının atlatıldığı yakın gelecekte de yok olmamak için yayınlamaya, anlatmak için yaşamaya devam edeceğiz.



Erken Kariyer Görev Grubu COVID-19 Makale Özetleri- Cilt II



Haziran, 2020