

ISBN: 978-605-68474-6-2 (3.c)
978-605-68474-5-5 (Tk)

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



Haziran, 2020

Türk Toraks Derneği
COVID-19 E-Kitapları Serisi

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

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

SUNUŞ

Değerli okurlarımız,

Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu üyelerimizin içinde bulunduğumuz mücadele döneminde daha da güçlenen muazzam ekip ruhu ile yola çıkarak derlediği COVID-19 temalı makale özetlerinden oluşan üçüncü sayısının 54 çalışma ile okuyucularına hazır olduğunu duyurmaktan mutluluk duyuyoruz. Bu güzel eserin hazırlanmasında bizlere desteğini esirgemeyen, daima yanımızda olan Göksel Altınışik Ergur hocamıza teşekkürü borç biliriz.

İlk iki cildin yoğun ilgi görmesi ve olumlu geri dönüşler almamız ile Görev Grubu üyelerimiz artık yaşamlarının rutinine girmiş şekilde makaleler seçmeye, onları özetlemeye ve revizyon yapan üyelerimiz ise hızla bu süreci tamamlayıp her gün aynı saatte e-posta grubundan özetleri paylaşmak için yetiştirmeye devam etti. Bir kez daha tüm ekibe bu özverileri ve paylaşım ruhu için çok teşekkür ederiz.

Üretmek ve bunu dayanışma ruhuyla yapmak bizler için önemli bir doyum sağlarken, esas hedeflerimizden biri de ilerlemeyi devam ettirecek olan, bizlerle yaş ve konum olarak yakın olan meslektaşlarımıza örnek teşkil etmektir. Şayet bunu başarabilirsek ne mutlu bizlere... Grubumuzun sahada da ön saflarda pandemi ile mücadele eden dinamik üyeleri, bir yandan bu özet kitaplarını bir yandan dergi derlemelerini ve Toraks Bülteni için yazıları, hemen kendi arasında görev paylaşımı yaparak ve yoğun katılımı kısa sürede tamamlamayı alışkanlık haline getirdi. Bir “katalizör” etkisi olduğunu gördüğümüz pandeminin bizi “iyi bir ekip” yapmaktaki hızlandırıcı rolünü kolayca fark edebiliyoruz. Aynı zamanda bunun sonuçlarının derneğimizin diğer üyeleri tarafından da takdir edilmesinden onur duyuyoruz. Bu onur bizleri tek bir şeye yöneltmektedir: daha çok çalışmak ve ilerlemek.

Kapak sayfamızın tasarımı için bu kez, ‘bahar olsun’ dedik. Bahar doğaya geldi, hayatlarımıza da gelsin istedik. ‘Toraks Baharı’ konsept adı ile... Türk Toraks Derneği’nden öz suyunu alan, beslenen çiçekleri temsilen...

Bizler, birlikte gerçekleştirdiğimiz özgün projelerle yolumuzda ilerlemeye devam ediyoruz, çünkü çok çok iyi anladık ki gücümüz ancak birlikte hareket etmekten geliyor. Üretmek ve eser bırakmak, bütün uğraşlarımızın ödülü.

Birlikte, her zaman daha iyiye...

***EKGG adına
EKGG Makale Özetleri Revizyon Ekibi***

EKGG Makale Özetleri Revizyon Ekibi

Fatma Tokgöz Akyıl
Canan Gündüz Gürkan
Feride Marım
Hüseyin Arıkan
Zehra Nur Töreşin
Aycan Yüksel
İrem Şerifoğlu
Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu
Nagehan Emiraliođulları
Tuğba Ramaslı Gürsoy
Abdulsamet Sandal
Dilek Karadoğan

Kapak tasarım: Özge Kiter

İÇİNDEKİLER

• SUNUŞ	3
• EKG Makale Özetleri Revizyon Ekibi	4
• COVID-19'un Asemptomatik Taşıyıcı Transmisyonu	9
• Arizona'daki Sentinel Sürveyansta Tespit Edilen SARS-CoV-2 ORF7a'da 81 Nükleotid Delesyonu (Ocak-Mart 2020)	10
• Kuzey İtalya'nın Bergamo Şehrinde Partikül Madde Üzerinde SARS-Cov-2'ye ait RNA bulundu: İlk Ön Kanıt	12
• SARS-CoV-2 için Hızlı İnaktive Aşı Geliştirilmesi	13
• Astımda Balgam Hücrelerinde COVID-19 ile İlgili Genler: Demografik Özellikler ve Kortikosteroidler	14
• SARS-CoV-2 Genomunun Filogenetik Ağ Analizi	16
• COVID-19 ve Sigara: Kanıtın Bir Sistemik Derlemesi	19
• New York City Bölgesinde Hastanede Yatarak İzlenmiş 5700 COVID-19 Hastasının Başvuru Özellikleri, Komorbiditeleri ve Tedavi Sonuçları	20
• COVID-19 Pnömoni Hastalarında Progresyon Riskini Öngörme: CALL Skoru	21
• COVID-19 Dışı Ölümlere Neler Oluyor?	22
• SARS-CoV-2 ile Enfekte Olgularda Tromboembolik Olaylar ve Heparin Direnci	24
• Şiddetli SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Olan Duyarlı Hastalarda Sitokin Fırtınasını Atlatmak	25
• COVID-19'un Maternal ve Perinatal Sonuçları:108 Gebeliğin Sistemik Olarak Gözden Geçirilmesi.....	27
• COVID-19'da Endotelial Hücre Enfeksiyonu ve Endotelit	28
• COVID-19'lu Hastada İmmün Trombositopenik Purpura	31
• Koronavirüs 2019 Hastalığı (COVID-19): Sporcular İçin Dikkat Edilmesi Gerekenler	32
• COVID-19 ile Yatan Hastalarda Hidroksiklorokin'in Gözlemsel Çalışması	33
• IL-6R Antagonistleriyle SARS-CoV-2 (COVID-19) Salgınına Karşı Koymak	34
• Ağır COVID-19 Hastalarında Onay Almamış Remdesevir Kullanımı	36
• Ağır COVID-19 Olan Yetişkinlerde Remdesivir: Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü, Çok Merkezli Bir Çalışma...37	
• COVID-19 İlişkili Akciğer Hasarı ve Yüksek İrtifa Akciğer Ödemi: Yanlış Eşitliğin Tehlikeli Sonuçları	39
• Akciğer Nakli: ARDS İlişkili Pulmoner Fibrozis Gelişen COVID-19 Hastalarında Bir Tedavi Seçeneği	41
• COVID-19, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu ve Hiperinflamasyonlu Hastalarda Yüksek Doz Anakinra ile İnterlökin-1 Blokajı: Retrospektif bir Kohort Çalışması	43
• COVID-19'un Potansiyel Hedefi: Nötrofillerin Ekstraselüler Tuzakları	45
• SARS-CoV-2 ve Viral Sepsis: Gözlemler ve Hipotezler	47
• Yeni Koronavirüs İçin Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı: Fulminan COVID-19'da Terapötik Plazma Değişiminin Kullanımı İle İlgili Bir Tartışma	49
• COVID-19 Salgınında Hidroksiklorokin ve Klorokin Kullanımıyla İlgili Her Klinisyenin Bilmesi Gerekenler	51
• New York Eyaletinde COVID-19 Hastalarında Hidroksiklorokin veya Azitromisin ile Tedavinin Hastane İçi Ölümle İlişkisi	53
• Hipertansiyonu Olan ve COVID-19 Nedeniyle Yatarak Tedavi Gören Hastalarda Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin II Reseptör Blokerlerinin Mortalite ile İlişkisi	54
• Tütün Kullanımı SARS-CoV-2 Reseptörü Olan Akciğer ACE2 Geninin Ekspresyonunu Artırır	56
• COVID-19 için Farmakolojik Tedavilerin Gözden Geçirilmesi	57
• COVID-19 Pnömonisi: Farklı Fenotiplere Farklı Tedaviler	60
• Mekanik Ventilatöre Bağlı COVID-19 Hastalarının Solunum Patofizyolojisi: Bir Kohort Çalışması	62
• COVID-19 Salgınında Akılcı Yoğun Bakım Uygulamaları Konusunda Bir Çağrı	63
• COVID-19: Yoğun Bakım Ünitesi Dışında Solunumsal Destek	65
• SARS-Cov-2 İle Enfekte Hastalarda Akut Böbrek Hasarı	66
• COVID-19 Pnömonisi : ARDS mi Değil mi ?.....	67
• COVID-19 Pnömonisinde Solunumsal Distresin Yönetimi	69
• Gebelerde, fetüslerde ve yenidoğanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için sınıflandırma sistemi ve vaka tanımı	72
• Çocuklarda Yeni Koronavirüs Pnömonisinin (COVID-19) BT Özellikleri	74
• COVID-19 Pandemisinin Perinatal Yönleri: Perinatal-Yenidoğan Uzmanları İçin Pratik Bir Kaynak	75
• COVID-19 Tedavisinde Görev Alan Sağlık Çalışanlarında Solunum veya Damlacık İzolasyonu?	78
• COVID-19 Pandemisinde Sağlık Çalışanlarının ve Ön Sıralarda Mücadele Eden Diğer Çalışanların Başlıca Riskleri	80
• Amerika Birleşik Devletleri'nde Enfeksiyona veya Hastalığa Maruz Kalan Çalışan Yükünün Kestirilmesi: COVID-19 İnfeksiyonu Riski İçin Bir Anahtar Faktör	81
• Sağlık Çalışanlarını SARS-CoV-2 Enfeksiyonundan Korumak İçin Uygulanabilir Endikasyonlar	83
• COVID-19 Enfeksiyonu için Mesleki Riskler	87
• Koronavirüs 2019 Hastalığıyla İlgilenen Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığı Bulgularını Etkileyen Faktörler	88
• SARS-CoV-2: Önce Zarar Verme	91
• COVID-19 Salgını Sırasında Ortaya Çıkan Yanlış Bilgiler: Söylentilerden Bilgi Nasıl Ortaya Çıkar?	92
• COVID-19 Salgını Sırasında Toplumdaki Bireylerin Maske Kullanımı: Özgeçicilik ve Dayanışma	95

• COVID-19 Pandemisi Sırasında Büyük Bir Akademik Hastanenin Hazırlanması ve Yapılandırılması	97
• İran'ın En Büyük Hastanesindeki Hasta Oda Havaalarında SARS-Cov-2 Ölçümü	99
• SARS-CoV-2 ve MMR Virüslerinde Homoloji Gösteren Protein Domainleri: MMR Aşılarının COVID-19'dan Koruyabileceğine Dair Ön Veriler	100
• Aerosol ve Yüzey Dayanıklılığı Açısından SARS-CoV-2'in SARS-CoV-1 ile Karşılaştırılması	102

İNDEKS

Anahtar Kelimeler

Sayfa No

ACE, ACE 2	4,29,37,54,56,57,66
Akut böbrek hasarı	66
ALT, AST	34,54
aPTT	24,31
ARDS	25,34,39,41,43,44,49,54
	60,62,63,65,66,67,69
Astım	14,21,23,27
C/S	27
CALL skoru	21
Charlson Komorbidite İndeksi	20,34
CRP	25,27,34,43
CURB-65	21
D-dimer	20,21,24,41,47,54,67
Doğum	27,72,75
Dornaz alfa	46
ECMO	27,36,41,49
Endotelit	29
Faktör VIII	24
Ferritin	20,21,25,34,43
Heparin, heparin direnci	24,63
HFNC (yüksek akımlı nazal kanül)	65,83
Hidroksiklorokin	25,32,33,34,43,51,53,57,63,91
ICAM-1	14
IFN-alfa	34,45
IgG, IgM	75,100
İl'erve antagonistleri	25,34,43,47,58,63,91
İmmün trombositopenik purpura	31
İnhaler kortikosteroid	14,25
IVIG	31
Kişisel koruyucu ekipman (KKE)	80,84,97
KOAH	25,32,41,55
Konvalesan plazma	41
Laktat dehidrogenaz (LDH)	20,21,34
Lenfosit, lenfopeni	9,20,21,25,27,29,34,47
Lopinavir / ritonavir	25,32,37,57,63,91
Mekanik ventilasyon (invaziv/Non-invaziv)	19,21,34,37,39,41,46,53,60,65,67
Miyokard İnfarktüsü	29
MMR aşuları	91
Mortalite	12,20,21,29,49,54,62,66,91
Mutasyon	10,13,16
ORF proteinleri	10
Otopsi	45,47
Partikül madde	12
PEEP	43,60,62,65,67,69
Remdesevir	36,37,57
Ribavirin	57
RT-PCR	21,27,45,99
Sağlık çalışanları	34,51,57,65,72,78,80,83,87,88,92,95,97
Sepsis	25,34,39,45,47,49,60,65
Sigara	19,25,56,62
Sitokin fırtınası	13,25,34,47,49,58,91
Sosyal mesafe	32,56
Sporcu	32
TMPRSS2	14,25,56
Tocilizumab	34,58,63
Trombüs, Tromboemboli	24,43,45

SARS-CoV-2
ve
Genetik

COVID-19' un varsayılan asemptomatik taşıyıcı transmisyonu

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

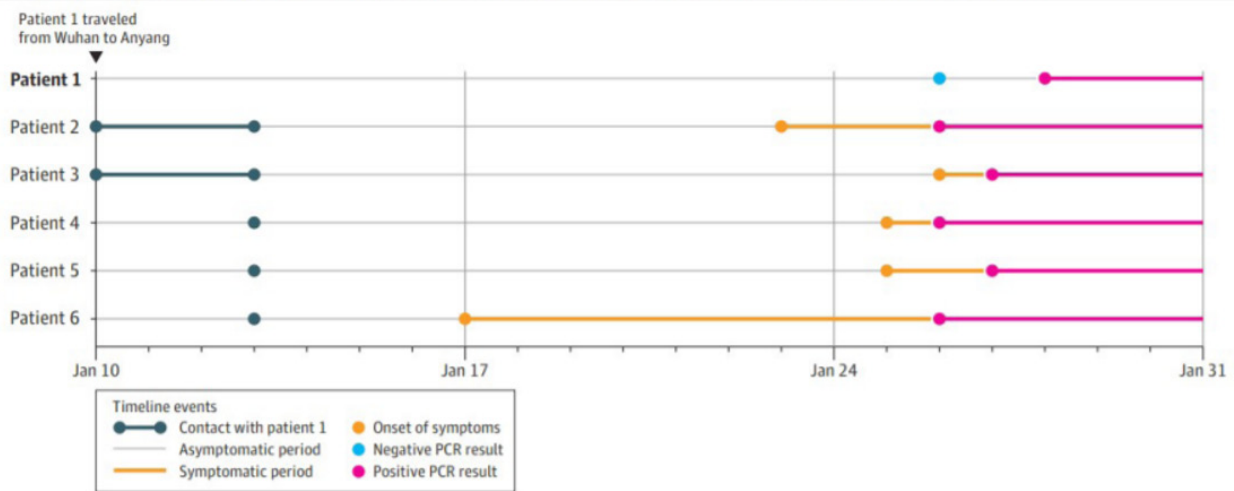
Özet: Yeni koronavirüsün kişiden kişiye geçişi gösterilmiştir ancak bildiğimiz kadarıyla normal toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) olan asemptomatik taşıyıcıdan geçişe bağlı coronavirus hastalığı bildirilmemiştir. Çalışmamıza Ocak 2020 de Anyang Hastanesi'ne ateş ve solunum semptomları ile başvuran 5 hasta ve 1 asemptomatik hastadan oluşan aile dahil edilmiştir. Tüm hastalardan RT-PCR çalışmak için nazofaringeal sürüntü alınmıştır ve toraks BT çekilmiştir.

Hasta 1 (asemptomatik taşıyıcı olduğu varsayılan): 20 yaşında Wuhan da yaşamakta ve 10 Ocak 2020 de Anyang'a yolculuk öyküsü mevcut olup, geldiği gün hasta 2 ve hasta 3 ile görüşmüştür. Diğer hastalarla 13 Ocak'ta bir araya gelmiştir. Akrabalarında hastalık gelişmesi üzerine izole edilmiştir. 11 Şubat tarihinde ateş olmaksızın boğaz ağrısı ve öksürük şikayeti gelişmiş olup 27 Ocak ve 31 Ocak toraks BT' de anormallik izlenmemiş, lenfosit sayısı ve CRP normal izlenmiştir. 26 Ocak tarihli nazaofaringeal sürüntü PCR negatif, 28 Ocak tarihli PCR pozitif saptanmış, 5 ve 8 Şubat PCR negatif saptanmıştır. Hasta 2, 3, 4 ve 5: 23 Ocak'ta ateş ve solunum semptomu ile hastaneye başvuran hastaların COVID-19 RT-PCR testleri pozitif saptanmıştır. Hasta 6: 17 Ocak tarihinde ateş ve boğaz ağrısı şikayeti ile bölgesel kliniğe tedavi için başvurmuş, ilerleyen günlerde şikayetleri azalmıştır. Ancak 24 Ocak tarihinde genel durumda bozulma nedeniyle yeniden hastaneye başvurmuş, 26 Ocak'ta COVID-19 tanısı konfirme edilmiştir. Bu seride, 2 hastada ağır pnömoni gelişmiş, diğer hastaların enfeksiyonlarının şiddeti orta olarak değerlendirilmiştir. Tüm semptomatik hastaların CRP düzeyleri yüksek, lenfosit düzeyleri düşük izlenmiştir.

Sonuç olarak; epidemik bir merkez olarak Wuhandan gelen asemptomatik aile bireyi ile temas sonrası, ailede 5 kişide COVID-19 pnömonisi izlenmiştir. Virüsün inkübasyon süresi 1-19 gün arasında değişmektedir ancak daha önce inkübasyon süresinin 0-24 gün olduğunu bildiren çalışma mevcuttur. Asemptomatik bir taşıyıcı tarafından varsayılan bulaşın bu bulguları tekrar gösterilebilirse, COVID-19 enfeksiyonunun önlenmesi zorlayıcı olacaktır. COVID 19'a neden olan asemptomatik taşıyıcılardan coronavirusun geçişi ve kazanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA. 2020;323(14):1406-1407. doi:10.1001/jama.2020.2565. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762028>

Figure. Timeline of Exposure to the Asymptomatic Carrier of the Novel Coronavirus That Causes COVID-19 in a Familial Cluster



PCR indicates polymerase chain reaction test for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) nucleic acid.

Arizona'daki Sentinel Sürveyansta Tespit Edilen SARS-CoV-2 ORF7a'da 81 Nükleotid Delesyonu (Ocak-Mart 2020)

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

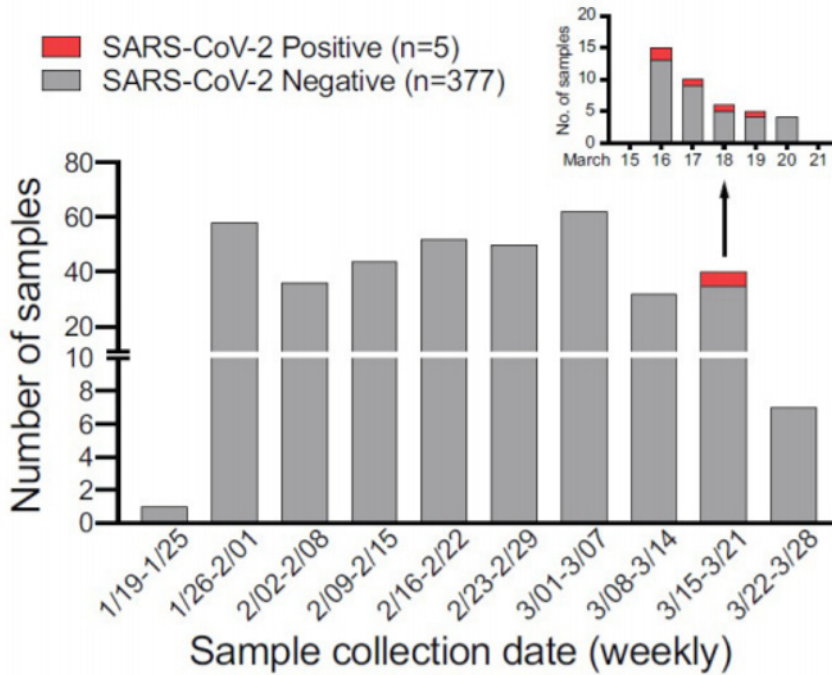
Özet: 26 Ocak 2020'de Arizona'da ilk COVID-19 vakası bildirilmiştir. (ABD'deki 3. vaka) Bu makale Tempe, Arizona (ABD)'deki erken SARS-CoV-2 sentinel (örneklem) sürveyansının raporu niteliğindedir. Genomik karakterizasyon olarak, SARS-CoV immün antagonisti ORF7a/X4'ün ortoloğu olan aksesuar protein ORF7a'da 27 amino asidin delesyonunu kodlayan bir izolat tanımlanmıştır.

COVID-19'un Arizona'da yayılacağı varsayılarak 24 Ocak 2020'de bir sürveyans çalışması başlatılmıştır. Solunum semptomu ile başvuran kişilere influenzae A ve B için test yapılmış, influenzae testi negatif olan nazofaringeal (NF) sürüntülere de SARS-CoV-2 için test yapılmıştır. SARS-CoV-2 için N ve E genlerine özgü real-time RT-PCR (qRT-PCR) analizleri gerçekleştirilmiştir. 24 Ocak-25 Mart arasında toplanan 382 sürüntüden 16-19 Mart tarihleri arasında 5 örnek (%1,31) SARS-CoV-2 açısından pozitif saptanmıştır (Şekil 1). 1-14 günlük inkübasyon göz önüne alınarak bu dönemdeki ani vaka artışının, diğer salgınlarda da olduğu gibi üniversitenin bahar tatiliyle (8-15 Mart) ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

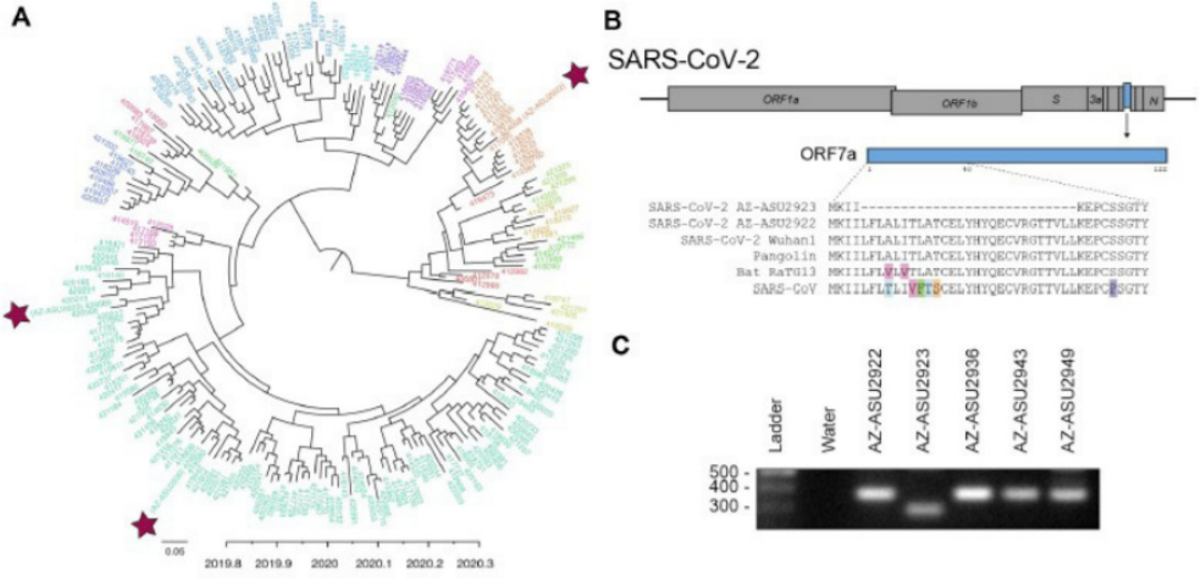
Yeni nesil dizileme işlemleri sonrasında filogenetik soylarından en az 5 temsili dizi içeren 222 SARS-CoV-2 genom dizisi elde edilmiştir. Referans genom dizisi ile karşılaştırıldığında AZ-ASU2922, AZ-ASU2923 ve AZ-ASU2936 olarak adlandırılan 3 farklı SARS-CoV-2 genomu bulunmuştur (Şekil 2A). SARS-CoV-2 genomları SARS-CoV'a benzer bölgeleri kodlamaktadır. İki virüs genomu karşılaştırıldığında SARS-CoV-2 AZ-ASU2923 genomunun ORF7a geninde 81 nükleotid delesyonu olduğu, bunun da 27 amino asit delesyonunu temsil ettiği bulunmuştur (Şekil 2B). Bu gen, SARS CoV ORF7a ortoloğudur ve apoptozis induksiyonu ile ilgilidir. Doğrulama için bu bölgeyi içeren primerler kullanılarak RT-PCR testleri yapılmış ve delesyonun olduğu doğrulanmıştır (Şekil 2C). SARS-CoV-2 genomlarında, özellikle virüsün kararlılığını potansiyel olarak azaltabilecek ORF8 geninde de benzer delesyonlar ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, ORF7a genindeki delesyonun fonksiyonel sonuçlarını belirlemek için başka deneylere de ihtiyaç vardır. Şimdiye kadar yapılan küresel yeni nesil dizileme işlemlerinde SARS-CoV-2 genomlarının kararlı olduğu görülse de, semptomatik bireylerde olası dinamik mutasyonların değerlendirilmesi gerekmektedir.

Holland LA, Kaelin EA, Maqsood R, et al. An 81 nucleotide deletion in SARS-CoV-2 ORF7a identified from sentinel surveillance in Arizona (Jan-Mar 2020). J. Virol. 2020 doi:10.1128/JVI.00711-20. <https://jvi.asm.org/content/jvi/early/2020/04/30/JVI.00711-20.full.pdf>.



Şekil 1: Tempe, Arizona'daki Ocak-Mart 2020 arası SARS-CoV-2 sürveyansı



Şekil 2: (A) 222 dizilik SARS-CoV-2 genomu, yıldızlar farklı genom bölgelerini temsil etmektedir. (B) SARS-CoV-2 ve ilgili genomların ORF7a amino asit dizilimi. (C) Delesyonun RT-PCR ile doğrulama testi

Kuzey İtalya' nın Bergamo Şehrinde Partikül Madde Üzerinde SARS-Cov-2'ye ait RNA bulundu: İlk Ön Kanıt

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

Özet: SARS-CoV-2 virüsüne bağlı gelişen COVID-19 hastalığı solunum damlacıkları ve yakın temas yoluyla yayılmaktadır. İnsan sağlığına zararlı olduğu bilinen partikül madde (PM) konsantrasyonunun yüksek olduğu Lombardiya ve Po Vadisi (Kuzey İtalya) bölgesinde COVID-19 çok ağır seyretmiştir. Bu bölgedeki vakalar İtalyadaki toplam ölümlerin %80'i ve yoğun bakım gerektiren vakaların %65'ini oluşturmaktadır. Harvard Halk Sağlığı bölümü tarafından yürütülen bir çalışmada, ABD'de PM konsantrasyon undaki artış ve COVID-19'a bağlı mortalite oranları arasında bir bağlantı olabileceği öne sürülmüştür. Diğer virüslerden elde edilen kanıtlar ışığında SARS-CoV-2 virüsünün PM aracılığı ile yayılabileceği hipotezi ortaya atılsa da henüz buna yönelik deneysel çalışmalar yapılmamıştır. Bu çalışmada 21 Şubat-13 Mart tarihleri arasında Bergamo eyaletinin bir sanayi sitesinde 3 haftalık dönem boyunca iki farklı iç ve dış ortam havasından elde edilen ve toplam 34 örnekten oluşan PM10 ölçümleri yapılmıştır. PM numuneleri kuvars lifi filtrelerinden geçilerek toplanmış ve RNA izolasyonu Quick RNA kiti kullanılarak gerçekleştirilmiş. Amplifikasyon için Corman ve ark. tarafından önerilen kit kullanılmıştır. Test PM üzerinde SARS-CoV-2 RNA'sının bulunup bulunmadığını doğrulamayı amaçlamıştır. İl analizde 'E geni' kullanılmış ve 16 fitreden 15'inde pozitif sonuç bulunmuştur. Sonrasında 'E geni' de pozitif olan 6 filtrede SARS-CoV-2 için oldukça spesifik olan "RtDR geni" moleküler marker olarak kullanılarak 5 filtrede pozitif sonuç elde edilmiştir ve yalancı pozitiflik açısından kontrol testleri de başarıyla tamamlanmıştır. Ayrıca ikinci bir paralel kör test gerçekleştirmek için örnekler başka bir merkezde de çalışılmıştır. Bu ikinci klinik laboratuvar, E, N ve RdRP genleri için 34 RNA test etmiştir ve üç marker genlerinden en az biri için 7 pozitif sonuç rapor edilmiş ve pozitiflik üç belirteç için de ayrı olarak doğrulanmıştır. Örneğin niteliği ve numunenin klinik tanı amacıyla değil, çevre kirliliği testleri için yapıldığı göz önünde bulundurulurken 8 filtrede spesifik "RtDR geni" tespit ederek SARS-CoV-2 viral RNA'sının varlığı doğrulanmıştır. Ancak, yeterli malzeme olmaması nedeniyle, 3 moleküler belirteçler için pozitiflik gösterilememiştir.

Sonuç olarak bu çalışma SARS-CoV-2 RNA'sının dış ortam PM'de bulunabileceğine dair ilk ön kanıttır. Bu kanıt atmosferik stabilite ve PM'nin yüksek konsantrasyonlarında SARS-CoV-2'nin dış ortam PM ile kümeler oluşturarak difüzyon katsayısını azaltabileceğini ve virüsün atmosferdeki kalıcılığını artırdığını düşündürmektedir. Bu ön kanıtın doğrulanması gerekmektedir ve SARS-CoV-2'nin canlılığı ve PM'ye emildiğinde virülansı hakkında gerçek zamanlı değerlendirme yapılmalıdır. Ele alınması gereken diğer konular ise 'PM'nin viral damlacık çekirdekleri için taşıyıcı olduğu kanıtlanırsa' enfeksiyonun bulaşması na neden olabilecek ortalama PM konsantrasyonların ve teorik olarak bağışıklama sağlayabilecek en düşük PM dozlarının hesaplanmasıdır.

Setti, Leonardo, et al. "SARS-Cov-2 RNA Found on Particulate Matter of Bergamo in Northern Italy: First Preliminary Evidence." medRxiv (2020). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20065995>

SARS-CoV-2 için Hızlı İnaktive Aşı Geliştirilmesi

Özetleyen: Öğr. Gör. Nilüfer Aylin Acet Öztürk (TTD Erken Kariyer Grubu Üyesi)
Uludağ Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: SARS-CoV-2, bir RNA virüsü olup; 4 yapısal protein [spike (S), zarf (E), membran (M), nükleokapsid (N)], 16 yapısal olmayan protein (nsp1-nsp16) ve çok sayıda aksesuar protein üretir. S proteini, güçlü nötralizan antikor (NABs) oluşumunda rol alan majör antijen olarak görev yapar. Halen DNA, RNA bazlı formulasyonlar, viral epitop içeren rekombinan subunitler, adenovirus vektörlü ve inaktive virüs içeren aşı geliştirme çalışmaları sürmektedir. Bu çalışmada, hastanede yatan 11 hastanın bronkoalveoler lavaj örneklerinden virüs örnekleri izole edilerek araştırılmıştır. Dört örnek Çin, 4 örnek İtalya, ve 1'er örnek İsveç, İngiltere ve İspanya'dan elde edilmiştir. Alınan 11 örneğin filogenetik ağaç içinde dağılım gösterdiği ve mevcut viral popülasyonu temsil ettiği gösterilmiştir. CN2 türünün aşı (PiCoVacc) gelişimi için kullanılması diğer türlerin (CN1, CN3-CN5 ve OS1-OS6) ise deneklerde hastalık oluşturma için kullanılması planlanmıştır. Beş seri pasaj sonucunda elde edilen P5 soyunun etkili biçimde çoğaldığı, 6-7 log₁₀ TCID₅₀/ml pik titreye enfeksiyondan 3-4 gün sonra eriştiği gösterilmiştir. CN2'nin devam eden 10. seri pasajından elde edilen P10 soyu ile P1 ve P5 soyları karşılaştırıldığında CN2 türünün genetik stabilitesinin kusursuz olduğu ve NAB epitoplarında değişime sebep olabilecek S protein mutasyonları olmadığı gözlenmiştir. Saflaştırma işlemleri sonrasında yapılan kriyo-elektron mikroskopik incelemede oval şekilli 90-150 nm boyutlu taç benzeri spike'ları mevcut olan, füzyon öncesi virüs görünümü ile uyumlu sağlıklı virüsler izlenmiştir. Fareler üzerinde yapılan ölçümler: PiCoVacc'ın immunojenitesinin değerlendirilmesi için farelere (n=10) 0. ve 7. günlerde (0, 1, 5 veya 3 veya 6 µg dozlarında) enjeksiyonlar uygulanmıştır. Enjeksiyon yerinde inflamasyon ve yan etki izlenmemiştir. S- ve RBD-spesifik IgG düzeylerinin 6. haftada tepe titresine ulaştığı gösterilmiştir. RBD-spesifik IgG düzeyinin, RBD'nin dominant antijen olduğunu işaret eder şekilde; S ilişkili antikor düzeyinin yarısını oluşturduğu ve durumun insan çalışmaları ile paralellik gösterdiği saptanmıştır. Birinci haftada ortaya çıkan nötralizan antikorların maksimum düzeye yedinci haftada ulaştığı gösterilmiştir. Aşılama sonrası üçüncü haftada elde edilen serumların diğer 9 tür üzerinde nötralizan aktivite gösterdiği saptanmıştır. Rhesus makakları üzerinde yapılan ölçümler: Bu primatlarda COVID-19 a benzer bir hastalık varlığı gösterilmiştir. Maymunlar 0. , 7. ve 14. günlerde intramusküler 3 µg (düşük doz) (n=4) veya 6 µg (yüksek doz) (n=4) PiCoVacc ile aşılanmıştır. S- spesifik IgG ve NAB aşılama sonrası 2-3. haftada, iyileşen COVID-19 hastaları ile benzer titrelerde artış göstermiştir. Aşının etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla 21. günde intratrakeal yolla 106 TCID₅₀ SARS-CoV-2 CN1 suşu inokule edilmiştir. Tüm kontrol grubunda farinks ve akciğerde inokülasyonun 3. ve 7. gününde 104 - 106 kopya viral genomik RNA saptanırken; aşılanmış maymunların enfeksiyona karşı yüksek oranda korunduğu, sadece akciğerde çok küçük histopatolojik değişimler izlendiği saptanmıştır. Yüksek doz ile aşılanan maymunlarda 7 günün sonunda farinks ve akciğerde virüs saptanmazken düşük dozla aşılanan maymunlarda 7. günde (1/4) akciğerde, (3/4) farinkste, (2/4) anal bölgede, aşılanmamış maymunlara göre % 95 daha düşük viral yüke rastlanmıştır. NAB titresinin inokulasyondan 3 gün sonra % 30 düzeyinde düşüş gösterdiği ancak takiben 5 - 7. günde potent nötralizan düzeye ulaştığı gösterilmiştir. Bu durum virüslerin nötralizasyonu için tüketime bağlanmıştır. T helper 2 yanıtı veya ADE (antibody-dependent enhancement of infection) gibi akciğer immunopatolojileri PiCoVacc ile izlenmemiştir. Takiplerde yapılan hematolojik, ve biyokimyasal analizler ve histopatolojik değerlendirmede aşı ile ilişkili patoloji saptanmamıştır.

Sonuç olarak; aşı geliştirilmesi için ideal hayvan modeli henüz saptanmış değildir ancak COVID-19 benzeri hastalık sergileyen rhesus macaques uygun bir aday olarak değerlendirilmiştir. Geliştirilen aşıların etkinliği ve oluşturduğu humoral yanıt önemli olmakla beraber; hastalık seyrinde sitokin fırtınası gözlenen COVID-19 için, aşıların geliştirilmesinde immunopatolojilerden kaçınmak da ele alınması gereken bir konudur. Yorum: Makale peer-reviewed olmasa da aşı geliştirme için kullanılan metod ve sonuçlar anlaşılır ve detaylıca açıklanmıştır. Sonuçlarıyla umut vaat eden bir çalışmadır.

Gao Q., Bao L., Mao H. Et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375>. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.17.046375v1>

Astımda Balgam Hücrelerinde COVID-19 ile İlgili Genler: Demografik Özellikler ve Kortikosteroidler

Özetleyen: MSc. Halime Yıldırım (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

Özet: SARS-koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), astım dahil olmak üzere kronik akciğer hastalığı olan hastalarda daha şiddetli seyrebilmektedir. Bu çalışma, astım hastalarının balgam örneğinden alınan hücrelerde ACE2 veya TMPRSS2 gen ekspresyonundaki farklılıkların COVID-19 morbiditesi için riskli alt grupları tanımlayabileceği hipotezine yönelik bir araştırmadır. Diyabetes mellitus veya hipertansiyon gibi komorbid hastalıklarda COVID-19 şiddetinin etkilenebildiği bilinmekte; bu hastalıklarda, balgam ACE2 veya TMPRSS2 gen ekspresyonlarının etkilenebileceği düşünülerek araştırılmıştır. ACE2 ve TMPRSS2 analizleri için karşılaştırmalı veriler sağlamak amacıyla, insan rinovirüslerinin (HRV) havayolu epiteline bağlanmasına aracılık eden majör intraselüler bir protein olan ICAM-1 ekspresyonu da çalışmada incelenmiştir. Çalışmaya Şiddetli Astım Araştırma Programı (SARP) -3 (devam eden, 6 ziyaret, 3-yıl, hastaların %60'ının ATS /ERS tanımlarına uygun şiddetli astım tanısı olan, longitudinal kohort çalışması) protokolü kapsamında 330 hasta ve 79 sağlıklı kontrol dahil edilerek, bireylerden RNA analizi için balgam örneği alınmıştır.

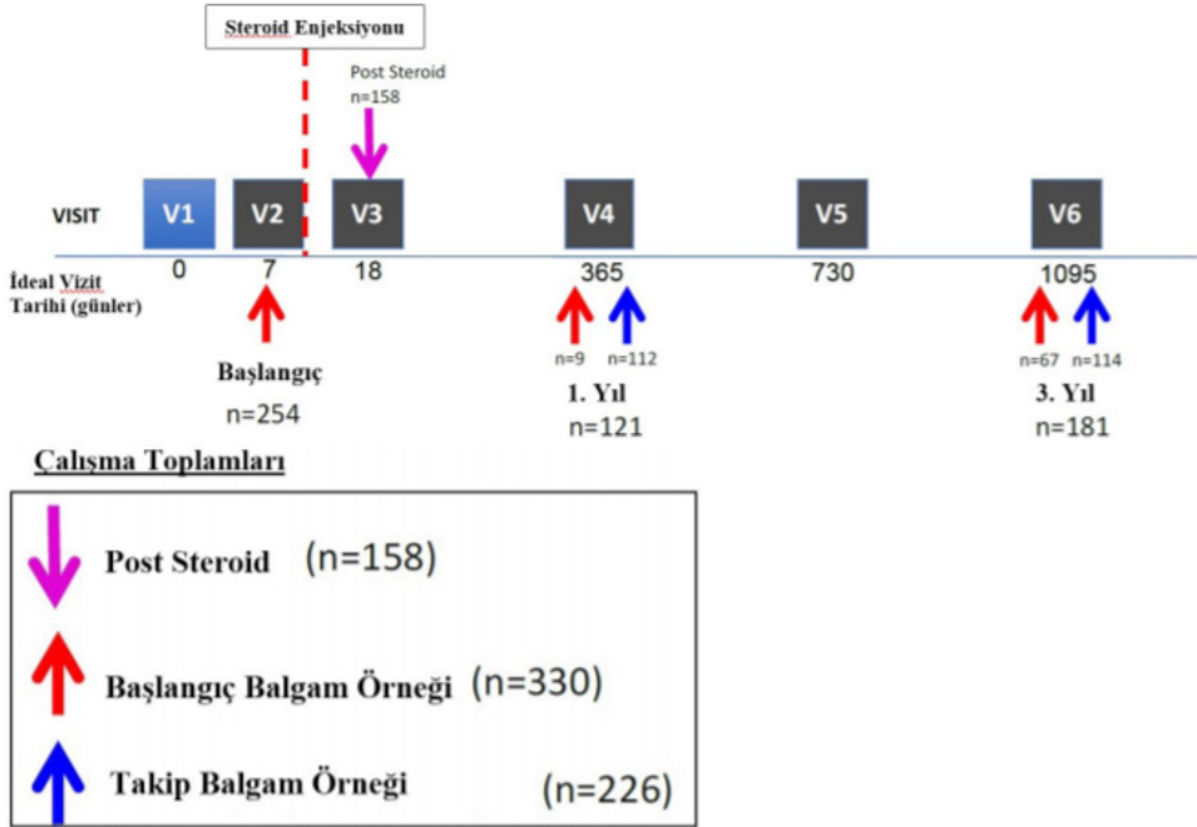
Astım tanılı 330 hastanın 254'ü başlangıçta örnek verirken, takip ziyaretlerinde 121'i bir yıl içinde (vizit 4), 181'i üçüncü yılda (vizit 6) örnek vermiş ve toplam 556 balgam örneği toplanmıştır (Şekil 1). Hastaların kortikosteroid kullanımı ve dozu da araştırılmış, ayrıca bronkodilatör reversibilite testi ve kas içi triamsinolon asetonid (40 mg) enjeksiyonunu içeren sistemik kortikosteroid yanıt testi uygulanmıştır. Gen ekspresyonu Whole Transcriptome RNA-seq metodu ile belirlenmiştir. Araştırmada balgam gen ekspresyonu ile klinik ve demografik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Multilevel mixed-effects linear regresyon modelleri kullanılmıştır. Gen ekspresyonu sonuçları neticesinde ACE2'nin gen ekspresyonunun TMPRSS2'den daha düşük olduğu ve ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyonunun astım ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ($p=0.34$ ve $p=0.74$). Bunun yanında, ICAM-1'in gen ekspresyonunun SARS-CoV-2 ile ilişkili genlerin aksine astım hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0.005$). ACE2 ekspresyonunun, sağlıklı kontrol alt grubunda ve astım alt grubunda; TMPRSS2 ekspresyonuyla güçlü bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu ilişki, genlerin benzer hücrelerde eksprese edildiğini düşündürmektedir. Ekspresyon seviyeleri, klinik ve demografik verilerle karşılaştırıldığında ise ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyon seviyelerinin yaşla birlikte çok az arttığı, erkeklerde kadınlara oranla ($p<0,001$) ve Afro Amerikalılarda beyaz ırka oranla önemli ölçüde daha yüksek olduğu ($p=0.03$) tespit edilmiştir. Ayrıca diyabetes mellitus hastalığı bulunanlarda ACE2 ekspresyon seviyesinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir ($p=0,02$).

ACE2 (düşük/orta doz $p=0,04$, yüksek doz $p=0,003$) ve TMPRSS2 (düşük/orta doz $p=0,08$, yüksek doz $p=0,03$) ekspresyon seviyeleri; özellikle daha yüksek dozda inhaler kortikosteroid (İKS) alanlar olmak üzere; İKS kullanan astım hastalarında, İKS kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bunun yanında, İKS kullanımı ile ICAM-1 ekspresyonu arasında ilişki tespit edilmemiştir. İntra-muskular Triamsinolon Asetonidin (TA) enjeksiyonu (40 mg) ve gen ekspresyonu arasındaki farklılık ele alındığında; tedavi öncesi ve sonrasında bu üç gen açısından anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Son olarak çalışmada ACE inhibitörü veya ARB (Angiotensin Receptor Blockers) tedavilerinin gen ekspresyonları ile ilişkisi araştırılmış; ARB kullanan ($n=21$) ve kullanmayan ($n=159$) kişiler arasında, ayrıca ACE inhibitörleri kullanan ($n=23$) ve kullanmayanlar ($n=157$) arasında ACE2 ve TMPRSS2 gen ekspresyon düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; iyi karakterize edilmiş geniş bir astım kohortunda yapılan bu çalışmada, balgam örneklerinde incelenen ACE2 ve TMPRSS2 gen ekspresyon düzeyleri erkeklerde, Afro-Amerikalılarda ve diyabet bulunan hastalarda daha yüksek; İKS kullanan hastalarda daha düşük tespit edilmiştir. Astım hastalarında ve sağlıklı bireyler arasında ACE2 ve TMPRSS2 gen ekspresyon seviyeleri benzer, ICAM-1 ekspresyonu ise astımlı bireylerde daha yüksek saptanmıştır. Bunlara ek olarak, İKS kullanımıyla ACE2 ve TMPRSS2 gen ekspresyon seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Bu durum, İKS kullanımının COVID-19 pandemisi sırasında endişe duyulduğu gibi morbidite riskinin artırmayacağı yönünde yorumlanabilir. Yine de bu sonuç, doğrulanması için prospektif çalışmalarla araştırılmalıdır.

Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19 Related Genes in Sputum Cells in Asthma: Relationship to Demographic Features and Corticosteroids [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. Am J Respir Crit Care Med. 2020;10.1164/rccm.202003-0821OC. doi:10.1164/rccm.202003-0821OC. <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202003-0821OC>

SARP-3 PROTOKOLÜ



Şekil 1: SARP Balgam RNA-dizileme biyobankasının yapısı.

SARS-CoV-2 Genomunun Filogenetik Ağ Analizi

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

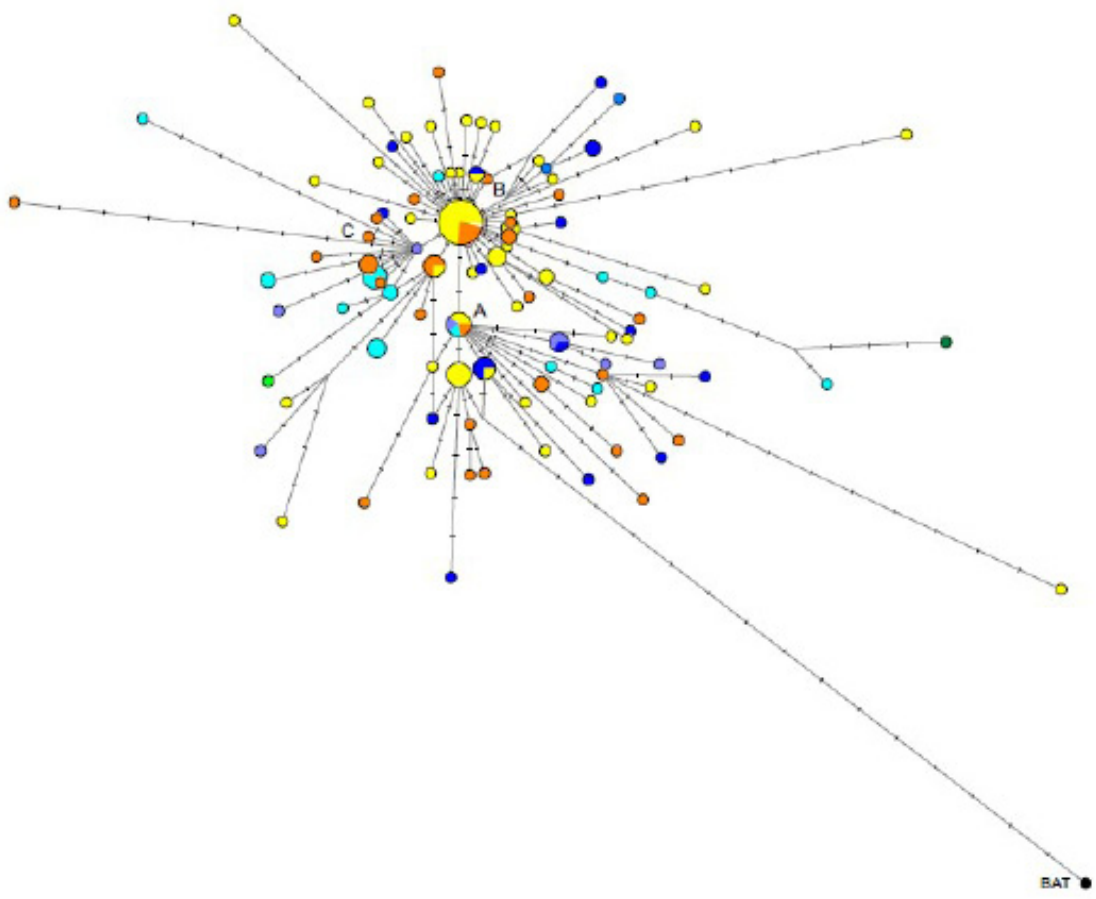
Özet: İnsan orjininin araştırılması, küresel insan mitokondriyal DNA ağacının yayınlanmasıyla bir adım ileriye gitmiş gibi görünüyordu. Ancak kısa süre sonra, ağaç oluşturma yönteminin verilerin net yorumlanmasını kolaylaştırmadığı ortaya çıktı. Bu durum 1990'ların başında, çok sayıda optimal ağacın görüntülenmesini sağlayabilen filogenetik ağ yöntemlerinin geliştirilmesini motive etti. Mitokondriyal ve Y kromozomu verilerine dayanan bu ağ yaklaşımı, gezegeni kolonize eden tarih öncesi nüfus hareketlerini yeniden yapılandırmamızı sağladı. Günümüzde fitogenetik ağ yaklaşımını virolojik verilerin keşfedilmesine uygulamak, bu yöntem ile koronavirüs evriminin anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Korona virüs olgularının kanıtlanmış enfeksiyon rotasını izleyerek, filogenetik ağın kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyon kaynaklarının başarılı bir şekilde göstermeye çalışılmış. 2020 Mart ayı başında GISAID (Kuş Gribi Verilerini Paylaşmaya Yönelik Küresel Girişim) veri tabanı, Aralık 2019'dan beri dünyanın dört bir yanından klinisyenler ve araştırmacılar tarafından katkıda bulunulmuş 253 ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) tam veya kısmi genom derlemesini içeriyordu. Bu virüsün insanlardaki evrimini anlamak ve enfeksiyon yollarını izlemek ve önleyici stratejilerin tasarlanmasına yardımcı olmak için, bu yazıda 160 SARS-Cov-2 tam genomundan oluşan bir filogenetik ağ sunulmuş. Yüz altmış SARS-CoV-2 genomunun tamamlanmış filogenetik ağ analizinde, amino asit değişiklikleriyle ayırt edilen üç merkezi varyant bulunmaktadır. Bunlar A, B ve C olarak isimlendirilmişlerdir. Grup A yarasayla ilişkisi olan grup olup, A ve C Doğu Asya dışında Avrupa ve Amerika da görülmektedir. Buna karşılık, B tipi Doğu Asya'daki en yaygın tiptir. Zhou ve ark. son zamanlarda insan virüsüne % 96.2 sekans benzerliği ile yakından ilişkili bir yarasa koronavirüsü bildirmiştir. Bu yarasa virüsü bir dış grup olarak kullanılmış, "A" olarak adlandırılmış soy kümesi olarak ağın kökündedir. Genel olarak filogenetik ağ, devam eden bir salgında beklendiği üzere, yeni mutasyona uğramış kız genomlarının yanında var olan ataların viral genomlarını göstermektedir. Burada T29095C mutasyonu ile ayırt edilen A'nın iki alt kümesi vardır. T-alel alt kümesinde, dört Çinli (güney kıyıda Çin eyaleti Guangdong'dan) ataların genomunu taşıyan, üç Japon ve iki Amerikalı hasta ondan bir dizi mutasyonla farklılık gösterir. Bu Amerikalı hastaların Wuhan'daki salgının varsayılan kaynağında ikamet ettikleri bildirilmiştir. C-alel alt kümesinin nispeten uzun mutasyonel dalları olup, ikisi atalardan oluşan beş kişiyi Wuhan'dan ve Çin ile komşu diğer ülkelerden sekiz Doğu Asyalı'yı içerir. Bununla birlikte, bu altkümedeki türlerin yaklaşık yarısının (15/33) Doğu Asya dışında, özellikle ABD ve Avustralya'da bulunduğu dikkat çekicidir. Türetilmiş iki ağ düğümü, düğüm tipine dahil olan bireylerin sayısı ve bu düğümlerden yayılan mutasyonel dallar açısından dikkat çekicidir. Bu filogenetik kümeler B ve C olarak etiketlenmiştir. B tipi için 93 tip B genomu Wuhan'da (n=22), Doğu Çin'in diğer bölgelerinde (n=31) ve yakın Asya ülkelerinde (n=21) örneklenmiş. Doğu Asya dışında, 10 tane B tipi ABD ve Kanada'da, biri Meksika'da, dördü Fransa'da, ikisi Almanya'da ve birer tane İtalya ve Avustralya'da saptanmış. Nod B, A'dan iki mutasyonla türetilmiş; eş zamanlı mutasyon T8782C ve eşzamanlı olmayan mutasyon C28144T bir lörinin bir serin haline dönüşmesiyle olur. B kümesi mutasyonel dal uzunluklarına göre dikkat çekicidir: mutasyona uğramamış B tiplerinin tamamı Doğu Asya'da tespit edilmişken mutasyona uğrayanlarında tamamı da Asya dışında saptanmıştır. Bir senaryoya göre Wuhan'daki B tip virüs immünolojik ve çevresel olarak Doğu Asya popülasyonuna adapte olmuş ve Doğu Asya dışında daha dirençli olmak için mutasyon geçirmiştir.

C tipi, ana tip B'den, bir glisini valin olarak değiştiren, G26144T mutasyonu ile farklılık gösterir. Veri kümesinde bu, Fransa, İtalya, İsveç, İngiltere ile Kaliforniya ve Brezilya'da örnekleri bulunan başlıca Avrupa türüdür (n = 11). Çin anakarasında bulunmamakla beraber Singapur'da (n=5) ve Güney Kore, Tayvan ve Hong Kong'da bulunmuştur.

Sonuç: Covid-19 filogenetik gen analiziyle üç tipe ayrılmış olup yarasayla ilişkili olan A tipi tahmin edildiği gibi Çin yerine Amerika'da etkinlik gösterirken, mutasyona uğramış B tipi Doğu Asya'da ve C tipi ise Avrupada etkinlik göstermiştir. Şekilde sağ alttaki yarasa ile ilişkili A tipi mutasyonla B tipine dönüşmekte ve Çin'de yaygınlık göstermekle beraber mutasyonla C tipine dönüştüğü görülmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte çevresel etkiler ve insanların immünolojik yanıtlarının farklılığı ile açıklanabilir. Yine de bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Forster, Peter, et al. "Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes." Proceedings of the National Academy of Sciences 117.17 (2020): 9241-9243. <https://www.pnas.org/content/pnas/117/17/9241.full.pdf>

- Geography
- BAT
 - CHINA
 - EAST ASIA
 - USA
 - CANADA
 - EUROPE
 - AUSTRALIA
 - MEXICO
 - BRAZIL



COVID-19
Hasta Yönetimi ve
Güncel Tedavi Yaklaşımları

COVID-19 ve sigara: Kanıtın bir sistematik derlemesi

Özetleyen: Dr. Dilek Karadoğan, (TTD Erken Kariyer Görev Grubu)
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

Özet: Bu editöre mektup niteliğindeki kısa yazıda COVID-19 konulu 71 makale taranmış ve içlerinden sigara ile ilgili bilgi bulunan 5 makale incelenmiştir. Pandeminin ilerlemeye devam ettiği dönemlere denk gelen 18 Mart 2020 tarihinde yayınlanmıştır. Çalışmada, hastaların klinik özelliklerinin ve prognostik belirteçleri konusunda bilgilerin kısıtlı olduğu belirtilerek; sigara kullanımının etkisi incelenmiştir. Bu amaçla COVID-19 konulu çalışmalardan hastaların sigara içme durumlarını ve sonlanım noktaları olarak hastalık ciddiyeti, mekanik ventilatör ihtiyacı, yoğun bakım ünitesi gereksinimi ve ölüm bilgilerini içeren çalışmalar sistematik olarak derlenmiştir. Literatür taraması 17 Mart 2020 tarihinde iki veritabanı (PubMed, ScienceDirect) kullanılarak (sigara veya tütün veya risk faktörler veya sigara içici) ve (COVID-19 veya COVID 19 veya yeni koronavirüs veya sars cov-2 veya sars cov2) İngilizce olarak yazılarak taranmıştır. Taramada tam metinleri ile incelenen toplam 71 çalışmanın 66'sı dışlanmış, geriye kalan 5 çalışma dahil edilmiştir. Beş çalışmanın, 4'ü Wuhan'da olmak üzere tümü Çin'de yapılmıştır. Tüm çalışmalarda hastaların COVID-19 tanılı olduğu, örneklem büyüklüğünün 41 ile 1099 hasta arasında olduğu belirtilmiştir. Çalışma metodlarına göre, retrospektif ve prospektif yöntemler kullanılmış ve pandeminin ilk iki ayını kapsamıştır (Aralık 2019, Ocak 2020). Özellikle, Zhou ve ark. nın 191 COVID-19 tanılı hastanın epidemiyolojik özellikleri ile ilgili çalışmalarında, hastalığın risk faktörleri ve klinik sonuçlarından detaylı bahsetmedikleri belirtilmiştir. Bu 191 hastanın, 54'ünün öldüğü, 137'sinin yaşadığı belirtilmiştir. Ölenlerin % 9'unun, yaşayanların ise % 4'ünün aktif sigara içicisi olduğu bildirilmiş ve aktif sigara içicisi olma durumu ile COVID-19 nedeni ölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, Zhang ve ark. 140 COVID-19 hastasının klinik özelliklerini sunmuştur. Klinik durumları ağır 58 hastanın % 3,4'ünün aktif ve % 6,9'unun eski sigara içicisi olduğunu; zıt şekilde klinik durumları ağır olmayan 82 hastanın hiçbirinin aktif içici olmadığı ve %3,7'sinin eski içici olduğu belirtilmiştir (p=0,2). Huang ve ark. 41 COVID-19 hastasının epidemiyolojik özelliklerini incelemiştir. Bu çalışmada, yoğun bakıma alınan hiçbir hastanın aktif içici olmadığı, buna karşın, yoğun bakım ihtiyacı bulunmayan 3 hastanın aktif içici olduğu raporlanmıştır (p=0,31). En büyük örnekleme sahip olan çalışma, 1099 COVID-19 hastası ile Çin'in merkez bölgelerinden veriler toplanarak yapılmıştır. Bu hastaların 173'ü ağır semptomları olanlar, 926'sı ağır olmayan semptomları olanlardan oluşmuştur. Ağır semptomları olan hastaların %16,9'u aktif, %5,2'si eski sigara içicisi iken; buna karşın ağır olmayan semptomları olanların %11,8'i aktif içici ve %1,3'ü eski içicidir. İlave olarak, mekanik mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan, yoğun bakım ünitesine kabul edilen veya ölen hasta grubunun; %25,5'i aktif içici ve %7,6'sı eski içicidir. Öte yandan, bu sonuçları olmayan hastaların sadece %11,8'i aktif sigara ve %1,6'sı eski sigara kullanıcıdır (p>0,05). Son olarak Liu ve ark.nın 78 COVID-19 tanılı hastayı içeren çalışmasında, herhangi bir yan etki gelişen grupta sigara öyküsü %27,3 iken, iyileşen grupta bu oranın %3 olduğu bildirilmiştir (p=0,018). Çoklu regresyon analizlerinde de sigara içme öyküsünün hastalık progresyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (OR=14.28; 95% CI: 1.58–25.00; p= 0,018).

Sonuç olarak; bu derlemede 5 çalışmanın bulguları üzerinden hesaplama yapılmış ve sigara içicilerin sigara içmeyenlere göre; ağır semptomların bulunma riskinin 1.4 kat (RR=1.4, 95% CI: 0.98–2.00), yoğun bakıma alınma, mekanik ventilatör ihtiyacı ve ölüm olasılığının ise 2.4 kat (RR=2.4, 95% CI: 1.43–4.04) daha yüksek olduğunu hesaplamışlardır. Her ne kadar farklı etmenlerin de hastalık seyrinde rolü olabileceği bilinse de; içlerinden, sigara maruziyetinin COVID-19'un olumsuz seyri üzerine en olası ilişkili etmen olduğu düşünülmektedir.

Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tob.Induc. Dis. 2020;18(March):20. <http://www.tobaccoinduceddiseases.org/COVID-19-and-smoking-A-systematic-review-of-the-evidence,119324,0,2.html>

New York City Bölgesinde hastanede yatarak izlenmiş 5700 COVID-19 hastasının başvuru özellikleri, komorbiditeleri ve tedavi sonuçları

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

Özet: New York, ABD'de COVID-19'un ilk görüldüğü eyaletler arasında olmamasına rağmen, yüksek nüfus yoğunluğu nedeniyle, şu anda en fazla olgunun izlendiği eyalettir. 20 Nisan 2020 itibarıyla, ABD'deki tüm COVID-19 hastalarının %30'undan fazlası New York'ta bulunmaktadır. Mevcut çalışmada, New York'taki akademik bir sağlık kuruluşunda yatarak izlenmiş COVID-19 hastalarının demografik özellikleri, komorbiditeleri, başvurudaki laboratuvar test sonuçları ve tedavi sonuçları sunulmaktadır. Çalışma, New York eyaletindeki en geniş kapsamlı akademik sağlık kuruluşu olan 12 Northwell Health hastanesinde gerçekleştirilmiş, 1 Mart 2020-4 Nisan 2020 tarihleri arasında yatarak izlenen PCR (+) COVID-19 olguları çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen 5700 hastanın medyan yaşının 63 (IQR, 52-75) ve %39.7'sinin kadın olduğu izlenmiştir. PCR testleri, medyan 15.4 saat (IQR, 7.8-24.3) içerisinde sonuçlanmıştır. En sık izlenen komorbid hastalıklar arasında hipertansiyon (3026, %56.6), obezite (1737, %41.7) ve diyabet (1808, %33.8) yer almıştır. Charlson Komorbidite İndeksi medyan skoru 4 (IQR, 2-6) saptanmış ve bu değerin %53 oranındaki 10 yıllık süriye karşılık gelecek bu hastalardaki komorbidite yükünün önemini yansıttığı belirtilmiştir. Triajda, 1734 hastada (%30.7) ateş yüksekliği, 986 hastada (%17.3) solunum sayısı >24/dk, 1584 hastada (%27.8) oksijen desteği ihtiyacı izlenmiştir. Hastaların %96.8'inde (n=5517) ilk PCR testi pozitif olarak sonuçlanmakla beraber geriye kalan hastalarda ilk test negatif olup test tekrarı pozitiflik saptanmıştır. Olguların %2.1'inde başka bir solunumsal virüs COVID-19'a eşlik etmiştir. 20 yaş altındaki 20 hastada mortalite izlenmezken, 20 yaş üstü için her 10 yaş artışta erkeklerdeki mortalite hızının kadınlarla oranla daha yüksek olduğu izlenmiştir. Hastanede kalış medyan süresinin 4.5 (IQR, 2.4-8.1) gün olduğu görülmüştür. Başvuru sırasındaki D-dimer, ferritin, LDH ve CRP değerleri normal izlenmiştir. Taburcu olan ya da çalışma sonlanımında ölmüş olan toplam 2634 hastanın %14.2'si yoğun bakımda yatmış, %12.2'sine invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulanmış, %3.2'sine renal replasman tedavileri uygulanmış ve %21'i ölmüştür. 4 Nisan 2020 verilerine göre, IMV ihtiyacı olmuş olan hastaların %3.3'si taburcu edilmiş, %24.5'i ölmüş, %72.2'sinin hastanede yatışının devam ettiği gözlenmiştir. IMV uygulanmış olan hastaların 18-65 yaş ve >65 yaş mortaliteleri sırasıyla %76.4 ve %97.2 olarak saptanırken, IMV uygulanmayan hastalarda ise bu yaş grupları için mortalite oranları %19.8 ve %26.6 izlenmiştir. Taburcu olan hastaların lenfosit sayılarının düşüklüğünün ve eve kıyasla diğer bakım ünitelerine transfer sıklıklarının artan yaş grupları ile artış gösterdiği görülmüştür. Ölen hastalardan diyabeti olan hastaların olmayanlara kıyasla daha sık yoğun bakım ya da IMV ihtiyacı olmuştur. Diğer yandan, ölen hastalardan hipertansiyonu olan hastaların olmayanlara kıyasla daha az sıklıkta yoğun bakım ya da IMV ihtiyacı olmuştur. İlaç kullanım bilgisi olan 2411 hastanın %7.8'sinin ACE-inhibitörü, %11.1'inin ARB kullandığı görülmüştür. ARB kullanan hastaların ACE kullananlara kıyasla mortaliteleri hafif yüksek izlenmekle beraber (%32.7 vs %26.7), karıştırıcı faktörler dikkate alınmadan elde edilen bu verilerden bir sonuca varmak doğru olmayacaktır. Mortalite hesabının sadece taburcu olan ya da çalışma sonlanım noktasında ölmüş olan hastalar üzerinden yapılmış olması nedeniyle de mortalite oranları düşük saptanmıştır ve hastanede yatış sırasında gerçekleşen ölümleri yansıtmamaktadır.

Sonuç olarak, NYC bölgesindeki COVID-19 hastaların özelliklerinin ve erken dönem sonuçlarının incelendiği çalışmada, Çin çalışmasına benzer şekilde, erkek cinsiyet, ileri yaş, diyabet ve hipertansiyon gibi faktörlerin COVID-19 için risk oluşturduğu saptanmıştır.

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. Published online April 22, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775 (https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184?utm_campaign=articlePDF%26utm_medium%3darticlePDFlink%26utm_source%3darticlePDF%26utm_content%3djama.2020.6775)

COVID-19 Pnömoni Hastalarında Progresyon Riskini Öngörme: CALL Skoru

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

Özet: COVID-19 hastalarında ileri yaş, komorbiditelerin varlığı, lenfopeni, yüksek serum ferritin, D-dimer, troponin I, laktat dehidrojenaz (LDH) ve interlökin-6 düzeylerinin kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmada, yüksek risk faktörlerinin netleştirilmesi ve tedavi stratejilerini belirlemede klinisyenlere yardımcı olmak için hastalık progresyonunu öngören bir model oluşturulması amaçlanmıştır. 20 Ocak-22 Şubat 2020 tarihleri arasında RT-PCR ile doğrulanmış 208 COVID-19 hastasının klinik verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Başvuruda ağır hastalık olarak gruplandırılan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, LDH, prokalsitonin, oksijen saturasyonu (SaO₂) düzeyleri ile akciğer görüntüleme sonuçları (akciğer grafisi ya da toraks BT) kaydedilmiştir. Hastalar, klinik sonuçlar (hastalık progresyonu, progresyona kadar geçen süre, mortalite, taburculuk ve hastanede yatış süresi) açısından 18 Mart 2020'ye kadar takip edilmiştir. Hastalık seyrine göre hastalar, stabil grup (n=168, %80.8) ve progresif grup (n=40, %19.2) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastalık progresyonu, takip süresi boyunca solunum hızı ≥ 30 /dk, SaO₂ \leq % 93, PaO₂ / FiO₂ \leq 300 mmHg veya mekanik ventilasyon gereksinimi bulgularından bir veya daha fazlasının gelişmesi veya toraks BT bulgularının progresyonu olarak tanımlanmıştır. Komorbidite varlığı; hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, karaciğer hastalığı, astım, kronik akciğer hastalığı, HIV ve son 6 ayda aktif malignite hastalıklarından en az birinin var olması olarak tanımlanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 44.0 \pm 16.3 iken, 31'i (% 14.9) 60 yaşından büyüktür. Hastaların 117'si (% 56.2) erkektir; 45'inde (% 21.6) en az bir komorbidite mevcuttur. Takipte 40 hastanın (% 19.2) kliniği kötüleşmiş olup ortalama hastanede yatış süresi 17.5 \pm 8.2 gün saptanmıştır. Yaş, komorbidite, lenfosit sayısı, D-dimer ve LDH düzeyleri stabil grup ile progresif grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Multivariate Cox regresyon analizleri ile komorbidite varlığı, yaşın 60'tan büyük olması, lenfosit sayısının $\leq 1.0 \times 10^9$ /L olması, LDH düzeyinin 250-500 U/L ve LDH > 500 U/L olması hastalık progresyonu için bağımsız yüksek risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu 4 faktörü içeren CALL adında, 4 ila 13 puan arasında değişen yeni bir puanlama modeli oluşturulmuştur (Tablo 1). Eşik değer 6 puan olarak alındığında pozitif prediktif değer % 50,7, negatif prediktif değer % 98,5 olarak hesaplanmıştır. Eşik değer 9 puan olarak alındığında ise pozitif prediktif değer % 78,3, negatif prediktif değer % 11,9 olarak saptanmıştır. Buna göre, CALL skoru 3 seviye olarak sınıflandırılmıştır: 4-6 puan: düşük riskli, progresyon olasılığı % 10'dan az (Sınıf A); 7-9 puan; orta riskli, progresyon olasılığı % 10-40 (Sınıf B); 10-13 puan: yüksek riskli, progresyon olasılığı % 50'den fazla (Sınıf C). CURB-65 skorunun ağır hastalığı olanlarda ve hatta ölenlerde dahi 0 ile 2 puan arasında olması sebebi ile COVID-19 için uygun bir skorlama olmadığı vurgulanmıştır. Örneklem az sayıda olması, sadece 2 merkezden hastaları içermesi ve çalışma dizaynının retrospektif olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak bildirilmiştir. Ayrıca, CALL modelinin güvenilirliğini doğrulamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Sonuç olarak; Bu çok merkezli retrospektif çalışma, komorbidite varlığı, ileri yaş, yüksek LDH düzeyi ve düşük lenfosit sayısının COVID-19 progresyonu için bağımsız yüksek risk faktörleri olduğunu göstermiştir. CALL skoru adı verilen yeni bir skorlama modeli optimum duyarlılık ve özgüllük ile COVID-19 hastalarında progresif seyrin öngörülmesine katkı sağlamaktadır.

Ji D, Zhang D, Xu J, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. Clinical Infectious Diseases, 09 April 2020 ciaa414, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>

Tablo 1: CALL Skoru Hesaplaması

	Puan
Komorbidite	
Yok	1
Var	4
Yaş	
≤ 60	1
> 60	3
Lenfosit ($\times 10^9$/L)	
> 1.0	1
≤ 1.0	3
LDH (U/L)	
≤ 250	1
250 - 500	2
> 500	3

COVID-19 Dışı Ölümlere Neler Oluyor?

Özetleyen: Dr. Ahu Cerit Çakır (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Siirt Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları

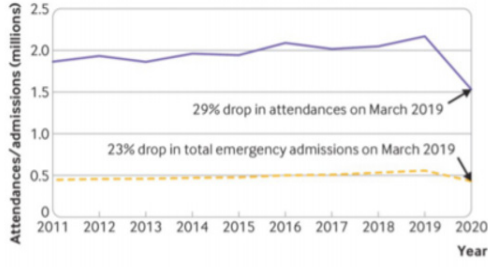
Özet: COVID-19 salgınında, COVID-19 dışındaki diğer ölüm nedenlerinin de artacağı endişeleri bulunmaktadır. Salgın halen hızla yayılmaya devam ederken ölüm raporlanmasında gecikmeler, bunun yanında ölüm nedenlerini atfetmekle ilgili sıkıntılar elbette olacaktır. O zaman bu endişe gerçek olabilir mi? Veri akışındaki aksaklığa bir örnek; insanların COVID-19 hastaları ile temas etmekten çekindikleri ya da sağlık kuruluşlarının yoğun olduğu bu dönemde hastanelere ek yük oluşturmak istemedikleri için kendi bakımlarını kendi kendilerine sağlamaya çalışmaları olabilir. Bunun bir göstergesi olarak, 2019 - 2020 acil servislere başvuru sayıları ve İngiltere'deki tüm acil başvurular için Mart ayı verileri incelendiğinde; 2020'de tüm başvurularında % 29 ve acil servis başvurularında % 23 azalma izlenmiştir (Şekil 1). Şimdilik cevabını bilmediğimiz soru; acil servise başvurmayan hastalara ne olduğu ve geride kimlerin kaldığıdır. En muhtemel açıklama, çoğu hastanın kendi kendine bakım sağlamak veya aile hekimlerine başvurmakta olabileceğidir. Ancak tedaviyle düzelebilecek hastaların acil servise başvurmak yerine ölmüş veya ölecek olma ihtimali büyük yıkımlara sebep olabilir. Ertelemiş tedavilerle ilgili henüz mevcut veriler olmasa da, pandemi ile başa çıkma kapasitesini artırmak amacıyla hastaneye yatırılmayan hastaların tedavisinde kasıtlı gecikmeler özel bir endişe kaynağı olacaktır.

Ulusal İstatistik Ofisi'nde (ONS) kayıtlı ölümlerin sayısına ilişkin haftalık raporlar, 10 Nisan 2020 tarihinde sona eren haftada, bu hafta için eşdeğer beş yıllık ortalamadan 7996 daha fazla insanın öldüğünü göstermektedir (Şekil 2). Bu ortalamanın etrafında bazı doğal varyasyonlar olabilir, ancak bir önceki hafta ortalamasının üzerinde yüksek rakamlar göz önüne alındığında, bu artışın rastlantısal olmadığı görülmektedir. COVID-19'dan bahseden ölüm kayıtlarının büyük bir kısmını COVID-19'un oluşturduğu açıktır (6213) – ancak tümünü açıklamamaktadır. Altta yatan solunumsal kaynaklı ölümler, 1810 ölümden sorumludur. Fakat bir önceki haftaya göre diğer ölümlerde 313 azalma mevcuttur. Bu rakamlar, COVID-19 ile baş etmek için alınan önlemlerin diğer ölüm nedenleri, özellikle solunumsal nedenlerin üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği görüşünü destekleyebilir. Ancak ölüm verileriyle ilgili potansiyel bir sorun COVID-19'a bağlı ölümlerin eksik sayılması ve diğer nedenlerdeki artışların yapay olarak artırılması olabilir. Olay yerine göre kayıtlı ölümlerle ilgili ONS rakamları bunu destekleyebilir. 13 Mart'tan 10 Nisan'a kadar olan dört hafta boyunca toplam ölümler 7497 artarak 11,017'den 18,516'ya yükselmiştir (yaklaşık % 68 artış). Diğer nedenlerden dolayı ayrılan 1279 kişiyi çıkarırsak; COVID-19, 6218 ölümlerle sonuçlanmıştır. Ancak, şekil 3'te görüldüğü gibi, neredeyse tüm COVID-19 ölümleri (4972) hastanelerde meydana gelmiş ve sırasıyla bakım evlerinde 826 ve kişilerin kendi evlerinde 330 vaka kaydedilmiştir. Hastaneler dışında yapılan kısmen az sayıdaki COVID-19 testi göz önüne alındığında, ev ve bakım evlerindeki diğer ölümlerin bazıları veya bir çoğu da COVID-19 ile ilişkili olabilir. Aslında, bakım evleri için temsilci organ olan Care England, bakım evlerinde Aralık 2019'un sonundan beri ONS tarafından bildirilen 1043 ölüm ile karşılaştırıldığında şimdiye kadar yaklaşık 7000 COVID-19 ile ilgili ölüm meydana geldiğini tahmin etmektedir.

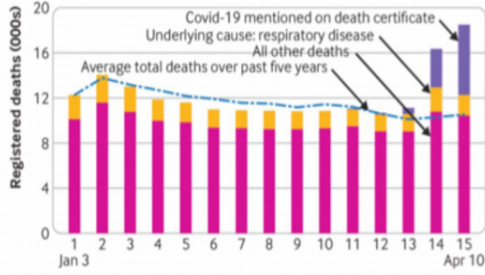
Mart ayı boyunca, COVID-19 için yaş standart ölüm oranları, ölümün üçüncü en yaygın nedeni olduğunu gösterirken, iskemik kalp hastalığı, Mart ayının beş yıllık ortalamasından % 26, serebrovasküler ve kronik alt solunum yolu hastalıkları sırasıyla % 18 ve % 10 daha düşük saptanmış olması mevcut resmi karmaşıkları göstermektedir (Şekil 4). Yapılan kamu incelemesi ve COVID-19 ilişkili ölümlere dair veriler incelendiğinde, İngiltere gibi istatistiksel olarak karmaşık ülkelerde bile durumun haftadan haftaya değişmesiyle birlikte kapsamlı ve tutarlı bir tablo oluşturmak zordur. Küresel bir pandemi ve uluslararası karşılaştırmalı verilere duyulan ihtiyaç bağlamında, diğer birçok ülkedeki durum daha da kötüdür. Dünya Sağlık Örgütü, 84 ülkenin ölümler ve ölüm nedenleri hakkında kullanılabilir veriler topladığını belirtse de, 81'inin yalnızca çok düşük kaliteli veriler topladığını veya ölümleri hiç kayıt altına almadığını ve Afrika ülkelerinin sadece % 6'sının ölüm nedeni verilerini topladığını tahmin etmektedir (Şekil 5).

Sonuç olarak; mevcut önlemlerin toplum sağlığı üzerindeki geniş kapsamlı etkilerini öngörmek şu anda imkansız görünmekle beraber, verilerin eksik ve değişken olması güvenilir sonuçları desteklemek için büyük belirsizlik yaratmaktadır.

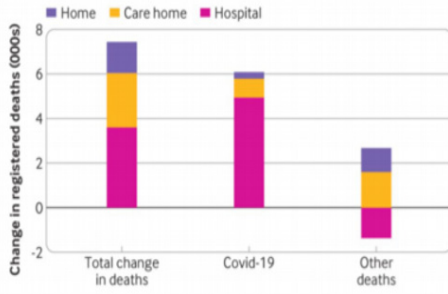
**Appleby J. What is happening to non-covid deaths? BMJ 2020;369:m1607
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1607>**



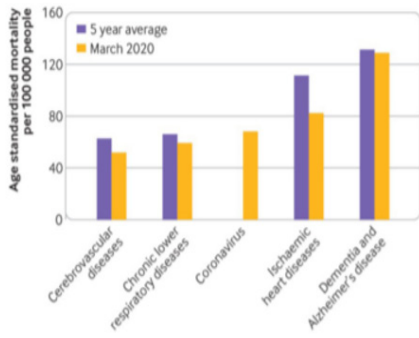
Şekil 1: İngiltere'de yıllara göre Mart ayı acil servis ve toplam acil durum başvuruları



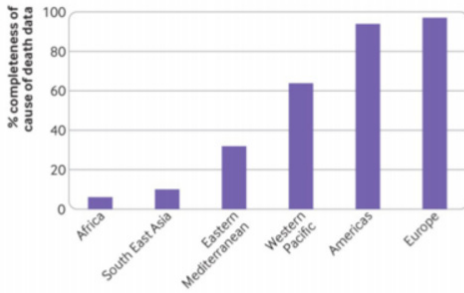
Şekil 2 İngiltere ve Galler'de, 3 Ocak - 10 Nisan 2020 arası haftalık kayıtlı ölümler



Şekil 3: İngiltere ve Galler'de 13 Mart-10 Nisan arasındaki kayıtlı ölümlerde değişim



Şekil 4. Mart ayı için beş yıllık ortalamaya kıyasla İngiltere ve Galler'de Mart 2020 için en önemli beş ölüm nedeni



Şekil 5. 2009-2017 yılları arasında küresel bölgeler için ölüm nedeni verilerinin yüzde bütünlüğü

SARS-CoV-2 ile Enfekte Olgularda Tromboembolik Olaylar ve Heparin Direnci

Özetleyen: Uzm. Dr. İlknur Kaya (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Ardahan Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

Özet: 2020 Mart ayında küresel sağlık sistemi, koronavirüs pandemisinin nedeni olan SARS-CoV-2 ile enfekte hastalar nedeniyle aşırı yük altında kalmıştır. Bu hastaların büyük bir kısmının mekanik ventilasyon gerektiren kritik hastalık nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır. Enfeksiyonun en önemli klinik sonuçlarından birisi derin koagülopatidir. Güncel bir çalışmada ölen hastaların %71'i dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) kriterlerini karşılarken, bu oran hayatta kalan hastalarda sadece % 0,6 olarak saptanmıştır. Kanıtı veriler olmamasına rağmen, klinik deneyimler koagülopatinin hem venöz hem de arteriyel tromboz için artmış bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Derin koagülopati varlığında tromboz tedavisi, fraksiyone olmamış heparin (UFH) tedavisinin gerektirdiği aPTT takibinin yapılamaması nedeniyle engellenmektedir. Tek merkez verileri üzerinden yapılan çalışma ile yazarlar, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda koagülopati ile ilişkili heparin direncinin tedavisi için rehberlik sağlamayı hedeflemişlerdir. 16 Mart-9 Nisan 2020 tarihleri arasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakımda ünitesine kabul edilmiş 75 hastanın yatışları süresince pulmoner emboli, iskemik serebrovasküler olay, akral iskemi, diyaliz filtrelerinin tekrarlayan tıkanmaları gibi ciddi tromboembolik olaylar görülmüştür. 75 hastanın 35 'inde (%46,6) tromboembolik olaydan şüphe edilmiştir. Tanıda 32 hastada BT, 3 hastada ultrason kullanılmıştır. Hastaların 16'sında (%21,3) segmental ve subsegmental dallarda pulmoner emboli, 4'ünde (%5,3) ana dallarda pulmoner emboli, 2'sinde (%2,7) iskemik serebrovasküler olay ve 3'ünde (%4) derin ven trombozu saptanmıştır. Bu hastalar UFH ile veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile tedavi edilmişlerdir. 4 hastada gözlenilmiş olan, hedeflenen aPTT oranına ulaşmak için 35.000 IU/günden yüksek dozda UFH ihtiyacına heparin direnci denilmiştir ve bu direncin olası nedenlerini açıklamak için, hastalarda faktör VIII, D-dimer, fibrinojen ve antitrombin seviyeleri ölçülmüştür. Faktör VIII'in SARS-CoV-2 hastalarında aşırı derecede arttığı [4.45 IU/ml (2.50-5.89)], ayrıca fibrinojen [7.3 g/L (6.9-7.6)] ve D-dimerin [48.6 mg/L (13.8-100)] de yükseldiği, ancak antitrombin seviyelerinin neredeyse tamamının normal aralıktaki olduğu tespit edilmiştir. Yüksek faktör VIII seviyesi heparin direncinin yaygın nedenidir. Artmış faktör VIII seviyeleri, aPTT ile ölçülen heparinin in vitro antikoagülan aktivitesini azaltır veya normalleştirirken, anti-Xa ile ölçülen heparinin in vivo antitrombotik aktivitesi etkilenmemektedir. Anti-Xa testine bakılmadan, hedef aPTT'ye ulaşmak için yüksek dozda UFH verilen hastalarda yaşamı tehdit eden kanamalar görülebilmektedir. Önceki çalışmalar, antitrombotik aktivitenin izlenmesi için anti-Xa takibinin aPTT'den daha uygun olduğunu göstermiştir. Anti-Xa seviyesinin izlenmesi, aPTT'nin hedeflenen terapötik aralığa ulaşma süresini kısaltıp hedeflenen aralıktaki süreyi uzatmaktadır.

Sonuç olarak; SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda koagülopati ile ilişkili heparin direncinin tedavisinin değerlendirildiği çalışmada, UFH tedavisi almakta olan SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda, heparin aktivitesinin takibinin aPTT yerine, (hedef değeri 0,3-0,7 U/L olacak şekilde) anti-Xa ile yapılması önerilmektedir.

Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. Int J Lab Hematol. 2020 Apr 20. (Letter to the editör) doi: 10.1111/ijlh.13230.

Şiddetli SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Olan Duyarlı Hastalarda Sitokin Fırtınasını Atlamak

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

Özet: SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı gelişen ve ARDS riski nedeniyle yatarak tedavi endikasyonu olan yüksek riskli hastalar: 60 yaş üstü, erkek, obez, sigara içicisi, eşlik eden hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalık, kanser ve immün yetmezliği bulunanlar olarak bildirilmiştir. Bir meta-analizde COVID-19 hastalığının ağır geçmesi için rölatif riskler hipertansiyon, solunum ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda sırasıyla; %58, %59 ve %71 olarak hesaplanmıştır. Tedavi yaklaşımları birkaç antiviral ilaçlar üzerinde odaklanmıştır (Fig 1). Bir çalışmada lopinavir ve ritonavir kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre farklı seyretmediği belirtilmiştir. Elli üç ağır COVID-19 hastasında kullanılan iv remdesivir tedavisinin %68 oranda oksijen ihtiyacında azalma ve invaziv ventilasyon altındaki hastalarda %18 mortalite ile seyrettiği bildirilmiştir, ancak bu çalışma kontrol grubu olmayan bir çalışmadır. Birkaç klinik çalışma azitromisin tek başına (NCT04332107 ve NCT04334382) ve hidroklorokin ile kombine edildiğinde (NCT04335552) SARS-CoV-2 üzerine etkinliğini araştırmaktadır. Hidroklorokin virüsün hücrelere girişini engeller, viral yükü azaltır ve tedavide kullanımı güvenli bulunmuştur. Ayrıca otoimmün hastalıklarda da kullanıldığı için, T hücre ve monositlerden salgılanan IL-6 üretimini azaltabilir. Bromheksin ise TMPRSS2 reseptör aracılığı ile olan virüs girişini bloke eder. İnhaler kortikosteroidler (İKS) (özellikle flutikazon furoat) KOAH hastalarında lokal immünsüpresyon, bozulmuş mukosilier klirens ve değiştirilmiş bir mikrobiom nedeniyle pnömoni riskini artırabilir. Steroidler ayrıca interferon ve antibakteriyel özelliği olan katelisinlerin salınımını da azaltabilirler ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlara yol açabilirler. Ancak eozinofilisi olan KOAH hastalarında atak önleyici etkisi nedeniyle, yine de steroid tedavisi önerilmektedir. Kanadada yapılan bir kohort çalışmasında ise İKS kullanan astım hastalarında rölatif pnömoni gelişme riskinin %45 olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak mometazon ve siklesonidin, SARS-CoV-2 replikasyonunu in vitro olarak azalttığı gösterilmiştir. Siklesonid NSP15 blokajı ile, budesonid ve formoterol ise IL-6 supresyonu sayesinde viral yükü azaltmaktadır. Ancak astım hastalarında ilaç değişikliği önerilmemekte, kullanmakta oldukları İKS ile tedaviye devam etmeleri önerilmektedir. Steroidler sitokin kaskadını baskılayabilir ancak immünsüpresyon ve interferon baskılanması ile öte yandan viral replikasyonunu artırabilirler. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda IL-1,6,12 ve TNF-alfa gibi birçok sitokin artmakta ve ARDS, sepsis ve organ yetmezliğine yol açabilmektedir. Bir çalışmada IL-6 ≥ 80 pg/mL olanlarda solunum yetmezliği riskinin 22 kat arttığı ve invaziv ventilasyona kadar geçen kadar median sürenin sadece 1,5 gün olduğu gösterilmiştir. Çin'de yapılan ve 21 hasta içeren bir çalışmada tek doz Tosilizumab (IL-6 inhibitörü) kullanımının ateş ve CRP değerlerinin düşmesi, oksijen ihtiyacında azalma ve lenfosit sayısının normale döndüğü gösterilmiştir. Tosilizumab ile ilgili devam eden 4 klinik çalışma bulunmaktadır (NCT04315298, NCT04320615, NCT04322773 ve NCT04310228). Ağır seyreden COVID-19 hastalarında hiperinflamasyon ile ilişkili belirteçlerin (CRP, ferritin, D-dimer, plazma vizkozitesi, sitopeni) değerlendirilmesi, IL-6 supresyonu sağlayan tedavilerin sadece yarar sağlayabilecek hastalarda kullanılması önerilmektedir. Farklı basamaklarda etkin olan tedavilerin kombinasyonu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve bu tedavilerin endikasyonu açısından hastalığın evresi, tedavinin güvenilirliği, verilmiş şekli ve maliyeti belirlenmelidir.

Sonuç olarak bu yazıdaki önemli noktalar; SARS-CoV-2 enfeksiyonu erkek, obez, sigara içicisi ve komorbiditeleri olan hastalarda daha ağır seyretmektedir. Astım ve eozinofilisi olan KOAH hastalarında kontrol sağlayan ve kullanmakta oldukları İKS tedavilerinin devam etmeleri önerilmektedir. Lopinavir-ritonavir ve hidroklorokin gibi ilaçlar erken dönemde olduğu kadar geç dönemde etkili olmayabilirler. En ağır vakalarda sitokin fırtınası ile ilişkili bir hiperinflamasyon sendromu ortaya çıkarak IL-6 düzeyi ile ilişkili olan bir solunum yetmezliğine ilerleyebilir. O nedenle inflamasyon belirteçlerin taranması ve sitokin hedefli tedavilerden fayda görebilecek hastaların seçimi yapılmalıdır.

Lipworth B, Chan R, Lipworth S, Kuo CR. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARS-CoV-2 infection. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020 Apr 18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.014>

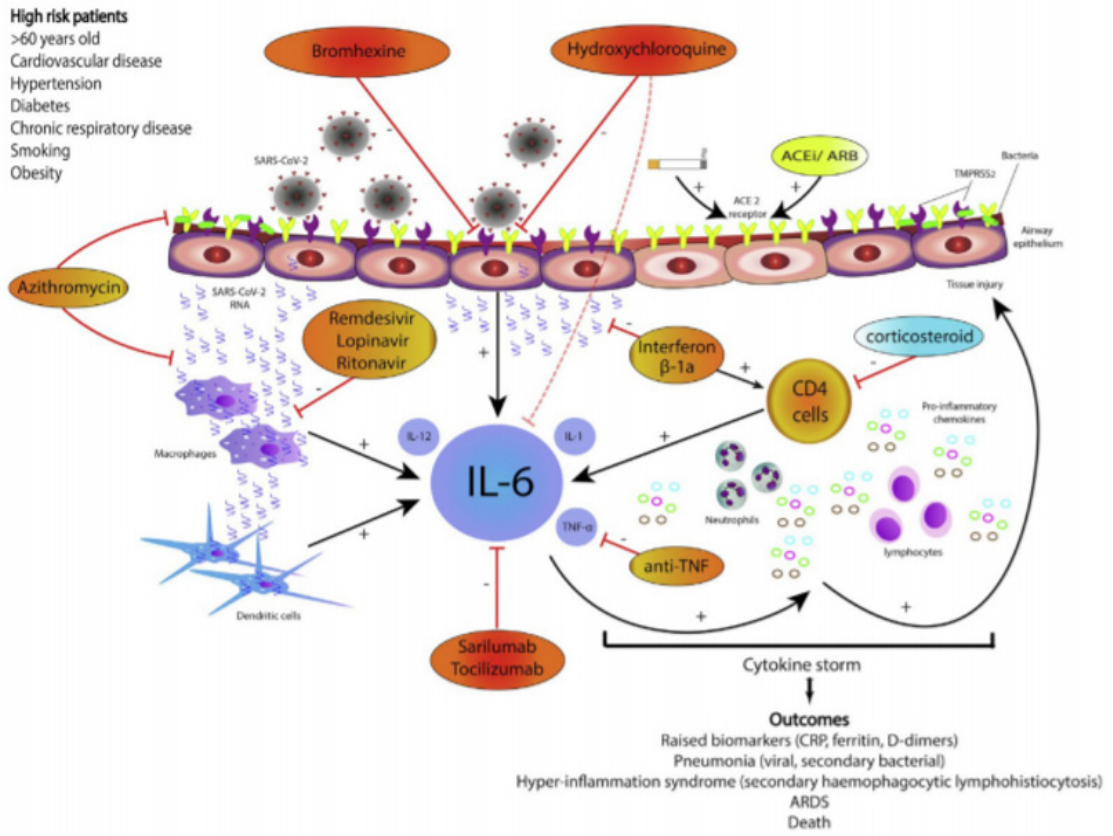


Fig.1. Sitokin kaskadını hedefleyen tedaviler.

COVID-19'un maternal ve perinatal sonuçları: 108 gebeliğin sistematik olarak gözden geçirilmesi

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

Özet: Hamilelik sırasında meydana gelen fizyolojik değişiklikler anneyi ciddi enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale getirmektedir. Göğüs çapının enine artışı ve diyafram seviyesinin yükselmesi gibi anatomik değişiklikler hipoksiye toleransı azaltır. Akciğerde hacim değişiklikleri ve vazodilatasyon; mukozal ödeme ve üst solunum yollarında salgıların artmasına neden olabilir. Ek olarak, hücresel bağışıklıktaki değişiklikler, gebelerin virüsler gibi hücre içi organizmalar tarafından enfekte olma olasılığını artırır. Fetus ve yenidoğanın bağışıklık sistemlerinin olgunlaşmamış olması, enfeksiyonlara karşı oldukça hassas hale gelmelerine neden olur. Sitokinler ve kompleman kaskadının düzensizliğinin beyin gelişimi ve fonksiyonu için zararlı sonuçları olabilir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan gebeler ve perinatal sonuçları hakkındaki veriler sınırlıdır. Bu derlemede COVID-19'un gebelik sırasında klinik bulgularının, maternal ve perinatal sonuçlarının özetlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 8 Aralık 2019 ile 1 Nisan 2020 arasında kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) veya çift floresan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak test edilen, pozitif COVID 19 enfeksiyonu saptanan gebelerin değerlendirildiği 18 olgu raporu ve serisinde bildirilen 108 gebe dahil edilmiştir. Maternal özellikler ve doğum şekli: Gebelerin ortalama yaşı 29-32 yıl arasında değişirken çoğunluğunun üçüncü trimesterde olduğu rapor edilmiştir. Yirmi iki hamile kadın (%20) erken gebelik haftalarında baş vurmuş ve herhangi bir majör komplikasyon olmaksızın taburcu edilmiştir. Bu gebeliklerin nasıl sonuçlandığı bilinmemektedir. Literatürdeki 48 olgunun 20'si (~%42) 37. gebelik haftasından önce doğum yapmıştır. Literatürde gebelerle ilgili preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipotiroidizm, plasenta previa, önceki uterus ameliyatları gibi komorbidite veya komplikasyonlar bildirilmiştir. Tüm doğumların %92'sinin sezaryen (C/S) ile olduğu ve 85 vakanın 7'sinde (%8) ise vajinal doğum olduğu bildirilmiştir. Fetal stresin en yaygın C/S endikasyonu olduğu görülmüştür. COVID-19'lu gebelerin başvuru sırasında %68'inde ateş yüksekliği, %34'ünde persistan kuru öksürük, %13'ünde halsizlik ve %12'sinde dispne, %6'sında ishal saptanmıştır. 68 olgunun 40'ında (%59) lenfositopeni ve 64 olgunun 45'inde (%70) CRP yüksekliği (>10 mg/L) kaydedilmiştir. 28 olgunun 25'ine oksijen, 22 olgunun 20'sine antiviral ve 28 olgunun 4'üne kortikosteroid (maternal pnömoniye bağlı inflamasyonu azaltmak için) tedavisi verilmiştir. Tüm olgulara antibiyotik reçete edilmiştir. Maternal ve perinatal sonuçlar: Test edilen 75 yenidoğandan yalnızca birinin SARS-CoV-2 pozitif olduğu kaydedilmiştir. Yazarlar genellikle perinatal sonuçlarla ilgili olumsuz bir olay bildirmeyenken, Zhu ve arkadaşları bir yenidoğan ölümü, 6 yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı bildirmiştir. Bu yenidoğanların nefes darlığı, ateş, anormal karaciğer fonksiyonu ile birlikte trombositopeni, taşikardi, kusma ve pnömotoraks gibi bulgularının olduğu belirtilmiştir. 10 hastadan 6'sının preterm, 8'inin de C/S ile doğduğu ve tüm bebeklerin SARS-CoV-2 negatif saptandığı bildirilmiştir. Fan ve arkadaşları bir term bebeğin, postnatal 3. gününde düşük ateş, lenfositopeni ve abdominal distansiyon, postnatal 4. gününde ise akciğer grafisinde yaygın infiltrasyon saptandığını ve postnatal 9. gün taburcu edildiğini belirtmişlerdir. 36+5 gebelik haftasında C/S ile doğan başka bir bebeğin lenfositopeni ve hafif neonatal pnömonisinin 2. günde iyileştiği belirtilmiştir. Literatürde bir olguda intrauterin fetal ve bir olguda ise yenidoğan döneminde ölüm görülmüştür. Liu ve arkadaşları akut solunum sıkıntısı sendromu ve multipl organ fonksiyon bozukluğu sendromu nedeniyle acil C/S'ye alınan bir gebenin mekanik ventilatör ile ECMO desteğine gereksinimi olduğu ve bebeğinin ölü doğduğu bildirilmiştir. Breslin ve arkadaşlarının sunduğu iki gebeden ilkinde kötü kontrollü diabetes mellitusu ve intrahepatik kolestazi olan, VKİ 38 kg/m², 38 yaşında bir gebenin ilerlemeyen eylem nedeniyle 37. gebelik haftasında acil C/S'ye alındığı ve uterus atonisi gelişip entübe edilen hastada bronkospazm olması nedeniyle çekilen akciğer grafisinde opasiteler saptandığı bildirilmiştir. SARS-CoV-2 için qRT-PCR testi pozitif olan hasta yoğun bakımda 8 saat izlenmiş ve 4 gün sonra majör komplikasyon olmadan taburcu edilmiştir. Kronik hipertansiyonu, astım ve tip 2 diabetes mellitusu olan ve VKİ'si 47 kg/m² olan 33 yaşında ikinci hastanın ise, 37. gebelik haftasında C/S ile doğum yaptığı ve doğumdan 25 saat sonra ortaya çıkan solunum sıkıntısı, desatürasyon, taşikardi ve ateş yüksekliği nedeniyle yapılan qRT-PCR testinin pozitif saptandığı bildirilmiştir. Hastanın ciddi hipertansiyon nedeniyle YBÜ'ne yatırıldığı, 5. gününde oksijen ihtiyacı ve akut böbrek hasarı olduğu kaydedilmiştir.

Bu bulgular ışığında, gebelik sırasında COVID-19 enfeksiyonu ile ciddi maternal morbiditenin göz ardı edilemeyeceği vurgulanmıştır. Wang ve arkadaşları 40. gebelik haftasında ateş yüksekliği ile başvuran, BT'sinde akciğerlerinde buzlu cam görünümü olan annenin acil C/S ile normal APGAR'lı bebek doğurduğunu, ameliyat sırasında anneye N95 maskesi takıldığını ve bebeğin doğumdan sonra anne ile teması olmadan gözlem için neonatoloji bölümüne transfer edildiğini belirtmişlerdir. Yenidoğanın klinik olarak stabil ve iyi görünmesine rağmen lenfositopeni, bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve yüksek kreatinin kinaz düzeyinin olduğu saptanmıştır. Anneden ve doğumdan 36 saat sonra bebekten

alınan faringeal sürüntüde SARS-CoV-2 pozitifliği olduğu, anne ve bebeğin iyileşerek taburcu edildiği bildirilmiştir. Göbek kordon kanı ve plasenta sürüntü örneğinin negatif saptandığı vurgulanmış ancak SARS-CoV-2'nin anneden çocuğa olası geçişinin göz ardı edilemeyeceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, elde edilen veriler ile anne karnında maternal-fetal bulaşmanın dışlanamayacağı ve bu nedenle klinisyenlerin COVID-19'lu gebelerin bebeklerini yakın izlemeleri gerektiği vurgulanmıştır. Mevcut kanıtlar, gebelikte COVID-19 enfeksiyonunun yoğun bakımda yatış gerektiren ciddi maternal morbiditeye ve perinatal ölüme neden olabileceğini göstermektedir.

Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;00:1–7. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>

Tablo.1 SARS-CoV-2 enfeksiyonu doğrulanmış 108 gebenin özellikleri

	Olgu raporları		Olgu serileri			
	Chen et al, Liu et al, Li et al, Fan et al, Zhu et al, Wang et al, Chen et al, Zambrano et al, Wang et al, Gidlöf et al, Yu et al, Breslin et al, Iqbal et al, Lee et al (N=58)	Liu et al (N=16)	Zhang et al (N=16)	Liu et al (N=15)	Chen et al (N=3)	Total, n/N (%)
Maternal özellikler						
Yaş (yıl) (mean ± SD)	31±4	30	29±3	32±5	30±6	
Gebelik yaşı (gün) (mean ± SD)	253±25	N/A	271±10	224±8	260±14	
Doğum özellikleri						
Toplam doğum sayısı	50	6	16	11	3	86/108 (80)
Erken doğum sayısı	8	10	0	4	0	22/108 (20)
C/S	44	6	16	10	3	79/86 (92)
Vajinal doğum	6	0	0	1	0	7/86 (8)
Belirti ve bulgular						
Başvuruda ateş	42	7	N/A	13	1	63/92 (68)
Oksürük	19	6	3	9	0	37/108 (34)
Halsizlik	7	3	0	4	0	14/108 (13)
Dispne	5	3	3	1	1	13/108 (12)
Miyalji	8	0	0	3	0	11/108 (10)
Boğaz ağrısı	7	0	0	1	0	8/108 (7)
Ishal	3	0	3	1	0	7/108 (6)
Laboratuvar özellikleri						
Lenfositopeni (<1×10 ⁹ /L)	18 ^a	9	N/A	12	1	40/68 (59)
CRP yüksekliği (mg/L)	19 ^b	13	N/A	10	3	45/64 (70)
Onaylı SARS-CoV-2	58	16	16	15	3	108/108 (100)
Diğer parametreler						
Maternal mortalite	0	0	0	0	0	0/108 (0)
Maternal YBU yatışı	3	0	0	0	0	3/108 (3)
Neonatal mortalite	1 ^c	0 ^d	0	0 ^f	0	1/87 (1)
Intrauterin fetal ölüm	1 ^c	0 ^d	0	0 ^f	0	1/87 (1)
Vertikal geçiş	1 ^c	N/A	0 ^d	0 ^f	0	1/75 (1)

N/A veri yok.

a 24 olgunun verisi yok

b 28 olgunun verisi yok

c Çalışmanın sonunda gebeliği devam eden 8 kadından elde edilemeyen veriler

Bir ikiz doğum (Gidlöf ve arkadaşları)

d Çalışmanın sonunda gebeliği devam eden 10 kadından elde edilemeyen veriler

e 6 yenidoğanın verisi yok

f Çalışmanın sonunda gebeliği devam eden 4 kadından elde edilemeyen veriler

COVID-19'da Endotelial Hücre Enfeksiyonu ve Endotelit

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

Özet: Kardiyovasküler komplikasyonlar, COVID-19'da solunum hastalığına ek olarak hızla ortaya çıkarak önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Hastalığın kardiyovasküler komorbiditesi olanlardaki orantısız etkisinin mekanizması ise hala anlaşılammıştır. SARS-CoV-2, akciğer, kalp, böbrek ve bağırsak dâhil olmak üzere çeşitli organlarda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullanarak konağı enfekte etmektedir. ACE2 reseptörleri endotelial hücreler tarafından da eksprese edilmektedir. SARS-CoV-2'nin in vitro olarak damar organoidlerini doğrudan enfekte ettiği görülmüştür. Bu makalede, bir dizi COVID-19 hastasında farklı organların vasküler yataklarında endotelial hücre tutulumu olduğu gösterilmiştir.

1. hasta; 71 yaşında koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu olan bir erkek olup, böbrek transplant hastasıdır. COVID-19 nedeniyle gelişen çoklu organ yetmezliğine bağlı mortalite sonrası yapılan elektron mikroskopik incelemelerde; nakil edilmiş böbreğin endotelial hücrelerinde viral inklüzyon cisimcikleri (Şekil A, B) saptanmıştır. Kalp, ince bağırsak (Şekil C) ve akciğerde (Şekil D) endotel ilişkili inflamatuvar hücrelerin ve apoptotik cisimlerin biriktiği görülmüştür. Akciğerde yaygın mononükleer hücre birikimi ve küçük akciğer damarlarının çoğunda tıkanıklık olduğu dikkati çekmiştir.

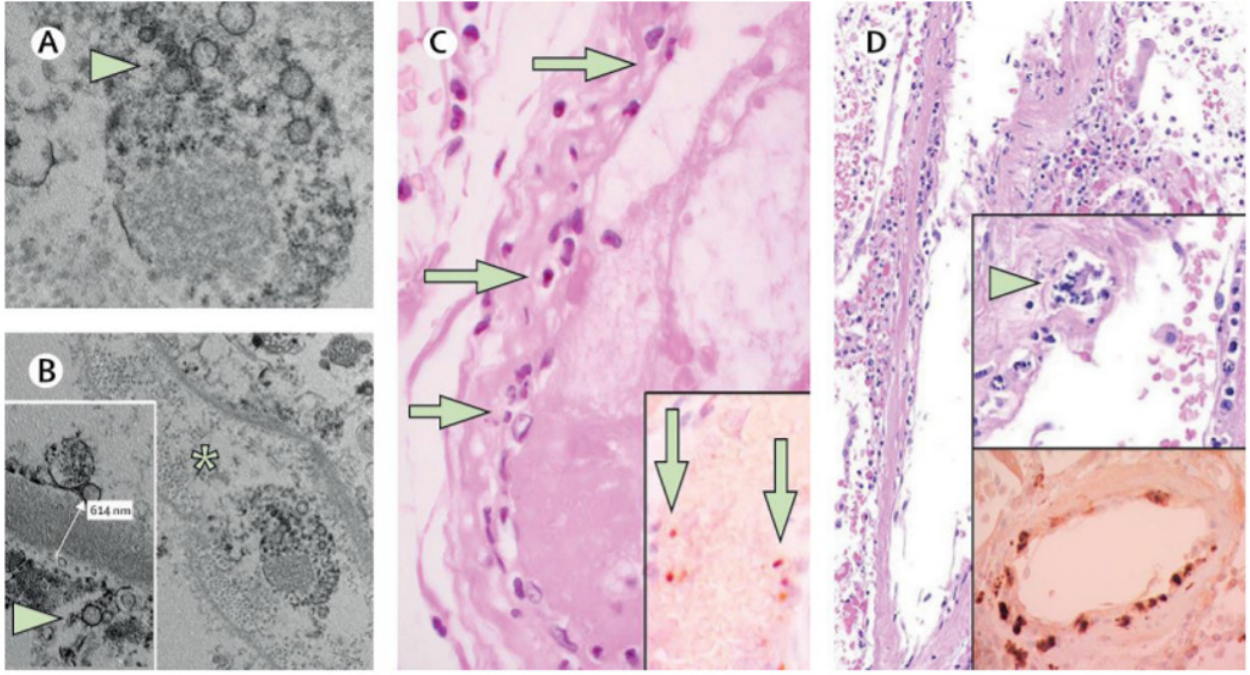
2. hasta; diyabet, hipertansiyon ve obezitesi olan 58 yaşında bir kadındır. COVID-19 nedeniyle çoklu organ yetmezliği gelişmiş, diyaliz ihtiyacı olmuş ve mezenterik iskemi nedeniyle nekroz gelişen ince bağırsak operasyonla çıkarılmıştır. Sonrasında ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (MI) gelişmiş, dolaşım yetmezliği ve kardiyak arrest nedeniyle kaybedilmiştir. Histolojik incelemelerde akciğer, kalp, böbrek ve karaciğerde lenfositik endotelit ve karaciğer hücre nekrozu görülmüştür. Kalpte MI bulgusu görülmüş ancak lenfositik miyokardit bulgusuna rastlanmamıştır. İnce bağırsakta ise submukozal damarlarda endotelit bulguları görülmüştür.

3. hasta, 69 yaşında hipertansiyonu olan bir erkektir. COVID-19 kökenli solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyona bağlanmış, kontrol ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış ve dolaşım yetmezliği gelişmiştir. Buna bağlı gelişen mezenterik iskemi nedeniyle ince bağırsak rezeksiyonu yapılmıştır. Bağırsak rezeksiyon materyalinde submukozal damarlarda endotelit bulguları ve apoptotik cisimler görülmüştür (Şekil C).

Bu vakalardan endotel hücrelerinin direkt viral enfeksiyonuna ve yaygın endotelial inflamasyona dair kanıtlar elde edilmiştir. ACE2 reseptörü akciğer dışında, tüm organlarda bulunan endotel hücrelerinden de eksprese edilmektedir. Bu nedenle ya direkt viral enfeksiyon, ya da immün aracılı inflamatuvar hücre birikimi ve apoptozis nedeniyle yaygın endotelial disfonksiyon gelişebilmektedir (Şekil D). Vasküler endotel, gerek vasküler tonusun, gerekse homeostazın sağlanması için önemli bir organdır. Dolayısıyla endotelial hücrelerin tutulumu, mikrovasküler disfonksiyon, organ iskemisi, ödem, organların inflamasyonu ve prokoagülan aktivite gibi durumlardan sorumlu olabilir.

Sonuç olarak, bu bulgular endotelial hücrelerin direkt viral enfeksiyonunu ya da konakçıdaki inflamatuvar yanıtın apoptozis ve piropitozisin de katkısıyla endoteliti tetiklediğini göstermektedir. Endotelit ise COVID-19 hastalarında dolaşım bozukluğu ve diğer klinik sekeller ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca bu hipotez, antiinflamatuvar anti-sitokin ilaçların, ACE inhibitörlerinin ve statinlerin endotel stabilizasyonu ederek viral replikasyonu engellediği ve tedavide yararlı olduklarına dair fikirleri desteklemektedir. Ayrıca erkek cinsiyet, sigara içme, hipertansiyon, diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalık varlığının da kötü prognozla ilişkisi, bu hastalarda önceden var olan endotelial disfonksiyonun hastalıkla daha da tetiklenmesine bağlanabilir.

Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020; 395: 1417-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)



Şekil: (A, B) Böbrek dokusunun elektron mikroskopisi, B panelinde yıldız işareti viral partiküller içeren kapillerlerin olduğu peritübüler boşluğu gösterir. (ok) viral partikül agregatları. (C) 3. hastanın ince bağırsak materyalinde damar içinde mononükleer hücre infiltrasyonları, alt kısımda ise apoptoz bulguları (D) Akciğer dokusunda kalınlaşmış septa görünümü, (üst iç kısımda ok) büyük bir arteriyel damarda mononükleer ve nötrofilik infiltrasyon ve alt iç kısımda ise apoptozis bulguları

COVID-19'lu Hastada Immün Trombositopenik Purpura

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

Özet: Bu yazıda COVID-19 pozitif saptanan ve komplikasyon olarak ITP görülen olgu özetlenmiştir. Hipertansiyon ve otoimmün hipotiroidizm tanılı, COVID-19 maruziyeti olan 65 yaşında kadın hasta, 4 gündür olan yorgunluk, ateş, kuru öksürük ve karın ağrısı şikayetleri ile acil servise başvurmuştur. Yapılan değerlendirmesinde vücut ısısı normal, takipneik (28/dk) ve oda havasında oksijen saturasyonunda düşüklük (SpO₂: %89) saptanmıştır. Fizik muayenede solunum seslerinin azalmış, bilateral bazalarda raller olduğu belirtilmiştir. Laboratuvar testlerinde tam kan hücre sayımı değerleri normal aralıkta, CRP yüksek (55 mg/L) ve KCFT enzimleri kolestaz ile uyumlu değerlendirilmiştir. Covid-19 testi pozitifdir. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde alt loblarda buzlu cam dansitesinde opasiteler görülmüştür. Hastaya IV amoksisilin-klavulanik asit, DMAH ve oksijen tedavisi başlanmıştır. Dördüncü günde gözlenen burun kanaması, alt ekstremitelerde purpuralar (Şekil 1) ve izole trombositopeni (Plt: 66.000) nedeniyle; DMAH ve antibiyotik tedavileri kesilmiştir. Takibinde trombositopenisi derinleşmiş, INR ve aPTT normal sınırlarda iken, fibrinojen seviyesi 5 (normal aralık: 2-4) olarak ölçülmüştür. Periferik yaymada %1'den daha az şistosit gösterilmiş ve otoantikörleri negatif tespit edilmiştir. Hastaya 1 gr/kg IVIG verilmesinin ardından 48 saatte trombosit sayısı 1000'e kadar düşmüş ve purpurik lezyonlar ilerlemiş, bunun üzerine ikinci kez aynı dozda IVIG verilmiştir. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde pleomorfik megakaryositlerde artış ile birlikte hücreler normal görülmüş, hemofagositoz saptanmamıştır. Dokuzuncu günde hastada sağ ön taraflı baş ağrısı gelişmiş; ateş, kusma veya fokal nörolojik defisit eşlik etmemiştir. Çekilen beyin BT'de sağda subaraknoid mikro kanama tespit edilmiştir. Bu dönemde trombosit 2000 ölçülen hastaya trombosit replasmanı yapılmış, 100 mg Prednizolon ile Eltrombopag 75mg tedavisi başlanmıştır. Takibinde yeni nörolojik bulgu görülmemiş, trombosit sayısı yükselmiş ve 13. günde purpuralar tamamen kaybolmuştur.

Sonuç olarak, bu vakada kanıtlanmamakla birlikte COVID-19'un ITP'ye neden olduğu söylenebilir. Hasta tedaviye iyi yanıt vermiş, serebral kanamanın majör sekelleri görülmemiştir. Bu vaka ile dikkat çekilmek istenen COVID-19'da komplikasyonlar açısından dikkatli olunması gerekliliğidir.

Zulfiqar AA, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 15. doi: 10.1056/NEJMc2010472. [Epub ahead of print]



Şekil 1: Alt ekstremitedeki purpurik lezyonlar

Koronavirüs 2019 Hastalığı (COVID-19): Sporcular İçin Dikkat Edilmesi Gerekenler

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

Özet: Sporcular daha genç ve genel popülasyondan daha az komorbiditeye sahiptirler. Bu nedenle ciddi hastalık veya ölüm için daha düşük risk altındadırlar. Fakat sağlık sistemlerinin kapasitelerinin aşılması için COVID-19 salgının hızının yavaşlatılması ve önlenmesinde spor hekimlerine de görev düşmektedir. Ayrıca sporcularda COVID-19 bulaşının önlenmesi hastalık döneminde rutin antrenman programlarına ara verilmesinin ve kısa ve uzun vadede solunum sistemi ve aerobik kapasite üzerindeki olumsuz etkilerin önüne geçecektir. Spor hekimleri bulaşın önlenmesi için el hijyeni, sosyal mesafe, seyahat kısıtlaması ve maske kullanımı hakkında takıma ve sporculara eğitim vermelidir. Ayrıca, yüksek şiddetli ve uzun süreli egzersizin geçici süreli bağışıklık sistemi depresyonu ile ilişkili olabileceği riski göz önünde bulundurularak sporcuların antrenman seanslarını <60 dakika ve maksimum gücün <80'i ile sınırlamaları tavsiye edilmektedir. COVID-19'un tedavisi semptomların şiddetine bağlı olarak değişmektedir. COVID-19 tanılı 45 yaş altı sporcuların grip benzeri semptomlar gösterdiği düşünüldüğü için dinlenme ve antipiretik kullanımı ile hastalık yönetilebilir. Hastalığın hafif seyrettiği sporcularda evde izolasyon ve ateş için asetaminofen yeterli olabilir. DSÖ'ne göre KOAH alevlenmesi gibi başka bir endikasyonu olmadığı sürece pnömonisi olan hastalarda kortikosteroidler kullanılmalıdır. Ayrıca remdesivir, lopinavir-ritonavir, hidroksiklorokin/klorokin potansiyel tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. COVID-19 sonrası sporcularda sahaya dönüş kademeli olarak yapılmalıdır. Ev izolasyonunun kaldırılmasında teste dayalı ya da teste dayalı olmayan stratejiler kullanılabilir. Askıya alınan sezonlar, iptal edilen müsabakalar ve sporcuların sosyal ortamlarından uzaklaştırılmasının psikolojik etkileri olabilir. Bu nedenle spor hekimleri sporcular için ek mental sağlık desteğine hazırlıklı olmalıdır.

Sporcular, semptomların kaybolması ve enerji seviyelerinin normale dönmesi ile egzersiz yapmaya başlayabilirler. Semptomların kaybolmasından sonraki evde izolasyon döneminde düşük yoğunluklu iç mekan egzersizleri denenebilir. Ev içi izolasyon süresini tamamlayan sporcular egzersiz şiddetlerini egzersiz tolerasyonlarını göz önünde bulundurarak kademeli olarak arttırabilirler. Bulaş riski nedeniyle evde izole edilen asemptomatik sporcular ise ev içi izolasyon süresi boyunca egzersiz bisikleti, koşu bandı ya da dirençli egzersiz eğitimlerine egzersiz fizyologlarını veya antrenörlerinin önerileri doğrultusunda evde devam edebilirler.

Sonuç olarak, COVID-19 enfeksiyonunun sporcular üzerinde olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda, spor hekimleri yaygın semptomları bilmeli ve bulaşın takımda yayılmasını önleyecek tedbirler almalıdırlar.

Toresdahl, B. G., & Asif, I. M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Considerations for the Competitive Athlete. Sports Health. 2020
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32250193>

COVID-19 ile Yatan Hastalarda Hidroksiklorokin'in Gözlemsel Çalışması

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

Özet: Hidroksiklorokin (HQ), kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar olmamasına rağmen COVID-19 hastalarına yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Gıda ve İlaç Dairesi 30 Mart 2020'de klinik çalışmalara alınmamış olan COVID-19 hastalarında HQ kullanımına izin veren acil durum yetkisi yayınlamıştır. Çalışma merkezinin klinik rehberlerine uygun olarak COVID-19 tanılı solunum sıkıntısı olan hastalara HQ uygulanmıştır. Çalışmada HQ kullanımı ve solunum yetmezliği arasındaki ilişki incelenmiş ve HQ kullanımının daha az entübasyon veya ölüm ile ilişkili olacağı hipotezi öne sürülmüştür. Bu çalışma Manhattan'ın kuzeyindeki bir akut bakım hastanesi olan New York-Presbiteryen Hastanesi (NYP)-Kolombya Üniversitesi Irving Tıp Merkezi'nde (CUIMC) yürütülmüştür. Çalışmaya 7 Mart ve 8 Nisan tarihleri arasında hastaneye yatırılan 1376 hasta dahil edilmiştir. 25 Nisan 2020'ye kadar takiplere devam edilmiştir. Çalışma merkezinde istirahat halinde oda havasında oksijen saturasyonu <%94 olarak tanımlanan orta ila ağır solunum sıkıntılı COVID-19 hastalarına HQ başlanması önerilmiştir ancak ilacı başlama kararı her hasta için tedavi ekibinin takdirine bırakılmıştır. Birincil sonlanım noktası entübasyon veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Ortanca 22,5 günlük takip süresinde 346 (% 25,1) hastada birincil sonlanım olayı gerçekleşmiştir (166 hasta entübe olmadan ölmüş ve 180 hasta entübe edilmiştir). Takibin sonlandırıldığı 25 Nisan 2020 tarihine kadar 119 hasta hala yatmakta iken 232 hasta ölmüş, 1025 hasta taburcu edilmiştir. 811 (% 58,9) hasta HQ tedavisi almıştır. HQ alanların % 45,8'inde acil servis başvurusundan sonraki ilk 24 saatte, % 85,9'unda acil servis başvurusundan sonraki ilk 48 saate tedaviye başlanmıştır. HQ alan hasta grubu eşleme yapılmadan karşılaştırıldığında gruplar arasında belirgin farklılık saptanmıştır. HQ ile tedavi edilen grupta HQ almayan hastalara göre başvuru arasında daha düşük PaO₂/FiO₂ saptanmıştır (ortanca, 233'e karşı 360). Eşlenmiş analizde 811 hasta HQ almış, 274 hasta almamıştır. Düzeltilmemiş analizde HQ almış olan hastaların birincil sonlanım noktası olaylarını geliştirme olasılıkları olmayanlara göre daha fazla saptanmıştır [Hazard Ratio (HR): 2.37; %95 CI, 1.84-3.02]. Eğilim skoruna göre ters olasılık ağırlıklı primer çok değişkenli analizde, hidroksiklorokin kullanımı ile kompozit birincil sonlanım noktası arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (HR: 1.04; %95 CI, 0.82-1.32). Herhangi bir tedavinin fayda gösterip göstermeyeceğini anlamak için en iyi yol ölçülemeyen karıştırıcı faktörleri ve yanlılığı ortadan kaldıran randomize çalışmalardır. Gözlemsel nitelikteki bu çalışmada sayılan iki sorunu en aza indirmek için bu çalışmada analitik yaklaşımlar kullanılmıştır. Bu kapsamlı yaklaşıma rağmen hala ölçülemeyen bir kısım karıştırıcı faktörlerin bulunması mümkündür.

Sonuç olarak gözlemsel tasarım ve % 95 güven aralıkları göz önüne alındığında, çalışma sonuçları HQ tedavisinin yararını veya zararını dışlamak için kullanılmamalıdır ancak sonuçlar şu anda HQ kullanımını desteklememektedir.

Yorum: Yazarlar, gözlemsel çalışmaların iyi bilinen sınırlılıklarına rağmen, şu anda mevcut olan verileri titizlikle analiz etmek için modern yöntemler kullanmışlardır. Gözlemsel çalışmalarda en iyi düzeltme yöntemleri bile hataları gözden kaçırabilir. Ancak yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmaların ne zaman yapılabileceğinin belirsiz olduğu şu günlerde biriken ve potansiyel olarak önemli gözlemsel verileri görmezden gelmek mümkün değildir.

Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med. Published online (May 07, 2020) DOI: 10.1056/NEJMoa2012410. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410>

IL-6R Antagonistleriyle SARS-CoV-2 (COVID-19) Salgınına Karşı Koymak

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

Özet: SARS-CoV-2/COVID-19 enfeksiyonu, İspanya'da ve tüm dünyada çok sayıda vakaya ve binlerce ölüme neden olmuştur. Bununla birlikte, romatologların, dahiliye uzmanlarının, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının ve dünyadaki tüm sağlık çalışanlarının mükemmel bir koordinasyon oluşturulması, salgın sırasında öne çıkan güzel bir durum olmuştur. Çin, Wuhan'da 150 COVID-19 hastası ile yapılan retrospektif, çok merkezli bir çalışmada akut enfeksiyon ve ağır hiperinflamasyon paterni olan hastalarda, bu tablo, ferritin yüksekliği (1297.6 ng/mL) ve IL-6 seviyelerindeki artışla ilişkilendirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu için tedavi önerilerinin yetersiz olduğu ve yeterli randomize kontrollü çalışma olmadığı için ülkeler arasında bu konuda bir mütabakatın olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle bazı önemli konular öne çıkarılmalıdır. İlk olarak İsveç gibi, hastalığın sağlık sisteminin kapasitesini aşmayacak şekilde yavaş yayılmasına izin vererek salgının seyrini hafifletmek yerine, Güney Kore gibi tüm popülasyonun taranması tercih edilmelidir. Diğer önemli konu ise salgında ön planda yer alan sağlık çalışanlarına yönelik daha güçlü öneri ve profilaksi ihtiyacının olduğudur.

Randomize kontrollü çalışmaların olmadığı bu dönemde kortikosteroidler, antiretroviraller, hidroklorokin ve azitromisin birlikteliği gibi farklı biyolojik tedaviler ve non-invaziv mekanik ventilasyon uygulamaları gibi paradoksal tedavi rejimleri kullanılmıştır. Hastalığa özgü antiviral ve aşı çalışmaları içinse zamana ihtiyaç vardır. Kortikosteroidlerin kullanımını COVID-19 ilişkili akciğer hasarını arttırmabileceği için DSÖ tarafından tavsiye edilmemiştir. Ancak bazı bilimsel topluluklar virüse bağlı aşırı inflamatuvar yanıtı azaltmak için kortikosteroid kullanımının yararlı olabileceğine değinmektedir. Ayrıca tofacitinib, baricitinib gibi bazı antiromatizmal biyolojik tedaviler de bazı rehberlerde yeni tedavi stratejileri olarak yer almaktadır. Bu ilaçlarla ilgili bilgiler, kullanan merkezlerin tecrübeleri artıkça önümüzdeki aylarda gelişme kaydedecektir.

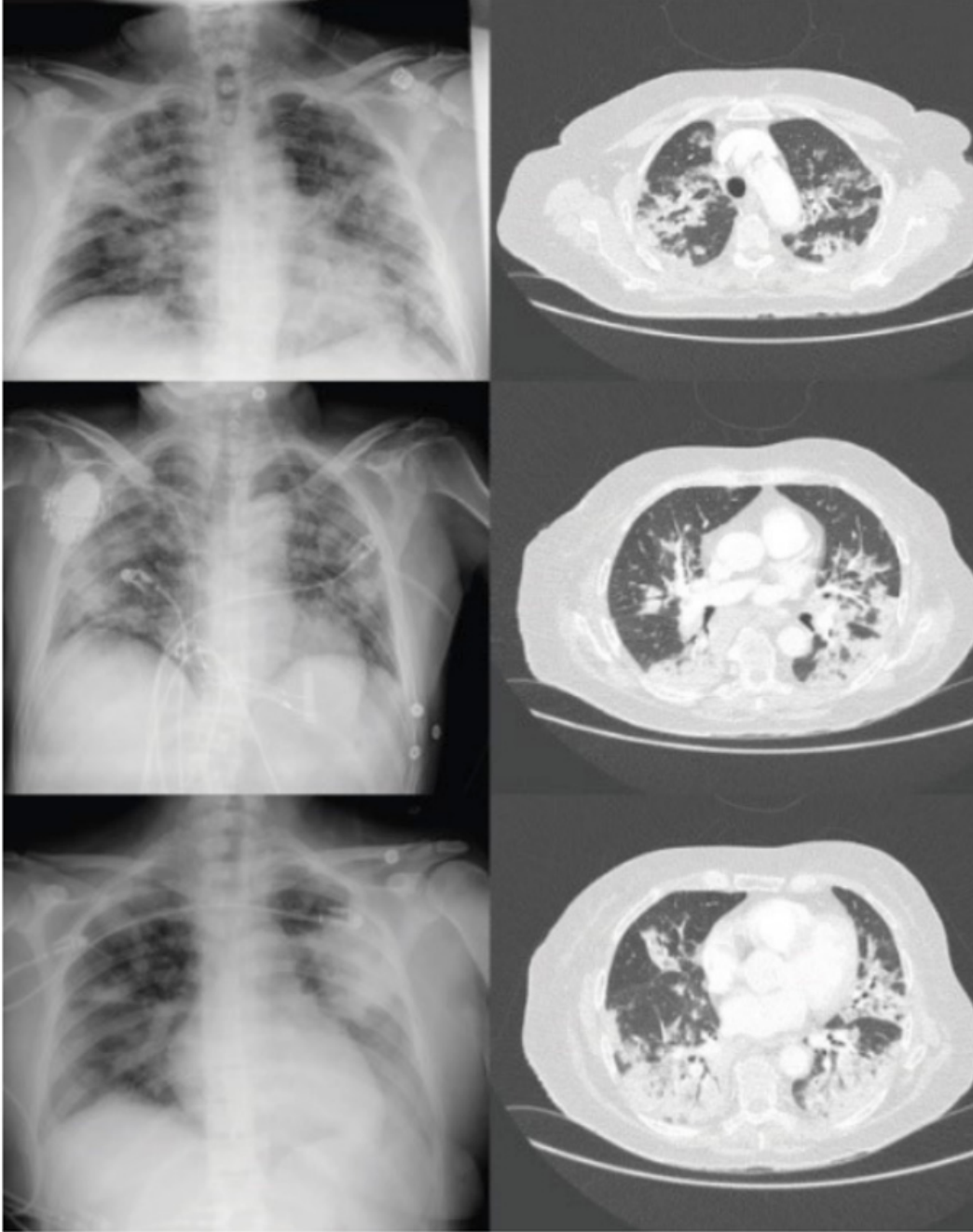
Ağır SARS-CoV-2 hastalarının bir kısmında aşırı immün yanıtla bağlı gelişen sitokin salınım sendromu (SSS), çoklu organ yetmezliğine giden sepsis benzeri bir tablo olan ARDS'ye neden olmaktadır. SSS; IL-2, IL-7, IL-10, IFN- γ , MIP 1-a, TNF- α ve en önemlisi IL-6 gibi farklı sitokinlerin salınmasından kaynaklanır. IL-6 pleiotropik aktivitesi olan bir sitokindir. Hasarlı dokuları farklı mekanizmalarla iyileştirerek virüse karşı koruyucu işlev görür. Sitokin fırtınası, viral bir enfeksiyonla tetiklenebilen sekonder hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) ve makrofaj aktivasyon sendromuna (MAS) benzemektedir. Çevresel stres nedeniyle aşırı IL-6 sentezlenirse, akut bir aşırı sistemik inflamatuvar yanıt gelişir. Yüksek IL-6 seviyeleri koagülasyon kaskadı ve vasküler endotelial faktörün aktiflenmesine ve miyokard hasarına neden olabilir. Bu hastalarda CRP, D-dimer, ALT, AST, ferritin, LDH artar ve lenfosit sayısı düşer. Actemra (tocilizumab), erişkin ve çocuk hastalarda T hücre kökenli SSS tedavisinde kullanılmak üzere, 30 Ağustos 2017'de ABD'de onay almıştır. Tocilizumab, IL-6'nın reseptöre bağlanmasını engelleyen, rekombinant IL-6 reseptörünün monoklonal bir antikorudur. Yıllar önce intravenöz üretilmiş, sonrasında subkutan formları da geliştirilmiştir. Günümüzde ABD ve Avrupada romatoid artrit ve dev hücreli arterit tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tecrübeler ışığında IL-6 reseptör blokajının, SARS-CoV-2 koronavirüs hastalarında gelişen SSS'nin başlangıç döneminde yararlı olabileceği öngörülmektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisi için algoritmalar oluşturulmuştur. İlk kılavuzlarda birinci basamak tedavide hidroklorokin (12 saatte bir 400 mg, 1 gün ve idame olarak 12 saatte bir 200 mg, 4 gün) ve azitromisin (500 mg/gün, 3 gün) yer almıştır. Radyolojik progresyon gelişirse (Şekil 1), oksijen ihtiyacı artarsa, CRP, D-dimer ve ferritin seviyeleri kademeli olarak artarsa hasta, tocilizumab tedavisi için aday kabul edilmiştir. Sıralanmış kriterlerden birden fazlasını karşılayan hastalar belirlenmiştir: 1) Yaşa göre düzeltilmiş Charlson Comorbidity Index skoru < 4, 2) Ciddi solunum yetmezliğiyle giden interstisyel pnömoni (skor = 2), 3) Non-invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hızlı solunum yetmezliği (COVID solunum şiddet skalasına göre skor \geq 3). Sonrasında ise hastalarda ciddi sistemik inflamatuvar yanıt kriterlerinin olduğu yüksek IL-6 (>40 pg/mL) seviyelerinin olmasıyla ya da alternatif olarak D-dimerin yüksekliği (>1500 ng/ mL) veya progresif artışı ile doğrulanmıştır. Tüm kriterleri karşılayan hastalara tocilizumab tedavisi verilmiştir (\geq 75 kg, tek doz 600 mg; <75 kg, tek doz 400 mg). AST/ALT seviyelerinin 5 kattan fazla yükselmiş olması, nötrofil sayısının <500 olması, trombosit sayısının < 50000 olması ve SARS-CoV-2 dışı etkene bağlı sepsisin kanıtlanmış olması, kötü prognozlu komorbidite varlığı, komplike divertikülit veya bağırsak perforasyonu ya da devam eden cilt enfeksiyonu (antibiyotik tedavisi ile kontrol altına alınamamış piyodermit) varlığı dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Bugüne kadar 100'den fazla hastaya (yaş aralığı 27-75), tocilizumab başarıyla uygulanmıştır. Tek doza yanıt vermeyen az sayıda hastaya ikinci doz verilmiştir. Nisan 2020 itibariyle

İspanyol Ulusal Ajansı önerisiyle hastalar tek doz tocilizumab ile tedavi edilmektedir. Alternatif olarak 5 hasta da, hasta profili ve tocilizumab bulunamaması nedeniyle sarilumab 200 mg/subkutan ile başarıyla tedavi edilmiştir.

Sonuç olarak; tocilizumab, sarilumab ve siltuximab gibi IL-6 reseptör blokörleri orta ve ağır hastaların tedavisinde başarı sağlayabilmektedir. Tecrübeler göstermiştir ki; hastalığın aşırı ilerlemesini beklemek yerine, ilaçların özellikle SSS'nin erken evrelerinde verilmesiyle tedavide daha başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Randomize klinik çalışmalar ve vaka kontrol çalışmaları arttıkça mevcut pandeminin yönetimi kolaylaşacaktır ve bu gelişmeler gelecekteki olası salgınlara hazırlıklı olmayı sağlayacaktır.

Corominas H, Castellví I, Domingo P, et al. Facing the SARS-CoV-2 (COVID-19) outbreak with IL-6R antagonists. Eur J Rheumatol 17 April 2020. doi:10.5152/eurjrheum.2020.20061. <https://eurjrheumatol.org/en/facing-the-sars-cov-2-covid-19-outbreak-with-il-6r-antagonists-1618523>



Şekil 1: Akciğer grafilerinde yaygın iki taraflı konsolidasyonlar görülmektedir. Ağır COVID-19 hastalarının transvers BT kesitlerinde ise multipl lobar ve subsegmental yerleşimli, az miktarda buzlu cam opasitesinin eşlik ettiği yaygın konsolidasyon alanları görülmektedir

Ağır COVID-19 Hastalarında Onay Almamış Remdesevir Kullanımı

Özetleyen: Uzm. Dr. Aslihan Banu ER (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Denizli Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları

Özet: Viral RNA polimeraz inhibisyonu yapan nükleotid analogu bir ön ilaç olan remdesevirin, SARS-CoV-2 virüsüne karşı in vitro ortamda etkisi gösterilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında ilacın onay süreci tamamlanmadan remdesevir tedavisi kullanılmıştır. Bu hastalar, oda havasında veya oksijen alırken saturasyonu %94 ün altında olan SARS-Cov-2 ile enfekte hastalardır. Hastalarda remdesevir tedavisi intravenöz yoldan ilk gün 200 mg yükleme dozunda ve 9 gün 100 mg idame dozunda uygulanmıştır. Çalışma 25 Ocak 2020 ile 7 Mart 2020 tarihleri arasındaki hastaları kapsamaktadır. En az bir doz remdesevir almış 61 hastadan 8 i analize katılamamıştır (7'sinin tedavi sonrası bilgilerine ulaşamadığı ve birine yanlış dozda tedavi verildiği için çalışma dışı kalmışlardır). Çalışmada 22'si ABD'den, 22'si Avrupa veya Kanada'dan ve 9'u ise Japonya'dan toplam 53 hastanın verileri analiz edilmiştir. Başlangıçta 30 hasta (%57) mekanik ventilasyon (MV) tedavisi ve 4 hasta (%8) ECMO tedavisi alıyordu. Ortalama 18 günlük takip süresince 36 hastada (%68) oksijen desteği evresinde iyileşme gerçekleşmiştir. Otuz hastanın 17'si (%57) MV'e bağlı iken ekstübe edildi. Toplamda 25 hasta (%47) hastaneden taburcu edilirken 7 hasta (%13) vefat etmiş; mortalite %18 olarak hesaplanmıştır. Invaziv ventilasyon alanların %18'i (6/34) ölürlen, invaziv ventilasyon desteği almayanların %5'i (1/19) vefat etmiştir. Remdesevir ile tedavi edilen Covid-19 hastalarının %68'inde (36/53) klinik iyileşme gözlenmiştir.

Tedavinin etkinliği için randomize, plasebo kontrollü remdesevir tedavi çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. April 10, 2020. NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa2007016. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>

Ağır COVID-19 olan yetişkinlerde remdesivir: randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma

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

Özet: COVID-19'a bağlı olarak, ventilatör desteği gereken ciddi hipoksemik solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu ve çoklu organ yetmezlikleri gelişebilir. Ne yazık ki invaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulanan hastaların yaklaşık yarısı hayatını kaybetmiştir. Bazı ilaçlar ve deneysel ajanlar, in vitro olarak SARS-CoV-2'ye karşı antiviral aktivite göstermiş olsa da, şu anda ağır COVID-19 hastalarının tedavisinde kanıtlanmış etkinliği kanıtlanmış antiviral tedaviler yoktur. Remdesivir (GS-5734) geniş etki spektrumuna sahip bir adenozin analogudur. In-vitro çalışmalarında SARS-CoV-1, MERS ve SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği bildirilmiştir. Vaka çalışmaları COVID-19'lu ağır hastalarda yarar bildirmiştir. Bununla birlikte, COVID-19'da remdesivirin klinik ve antiviral etkinliği henüz belirlenmemiştir. Bu çalışma randomize plasebo kontrollü, çift kör ve çok merkezli olarak tasarlanmıştır.

18 yaşından büyük SARS-CoV-2 PCR testi pozitif, akciğer grafisinde infiltrasyonları olan, oda havasında $SpO_2 < 94$ veya $PaO_2/FiO_2 < 300$, semptom başlangıcından itibaren ilk 12 gün içinde olan erkek ve hamile olmayan kadın hastalar çalışmaya alınmıştır. Gebe ve emzirenler, karaciğer sirozu, ALT veya AST normalin 5 katından yüksek olanlar, ağır böbrek yetmezliği olan veya renal replasman tedavisi alanlar, 72 saat içinde çalışma hastanesi olmayan başka bir kuruma transferi beklenenler ve son 30 gün içinde COVID-19 için başka bir deneysel tedavi almış olanlar dışlanmıştır. Çalışmaya dahil edilenler 2:1 oranında remdesivir veya plasebo koluna randomize edilmiştir. Remdesivir, Gilead Health Sciences tarafından sağlanmış olup ilk gün 200 mg iv devamında 100 mg iv şeklinde toplamda 10 gün uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktası randomizasyondan sonraki 28 günde klinik iyileşme olarak belirlenmiştir. Klinik iyileşme araştırmacılar tarafından belirlenmiş 6 puanlı bir skala üzerinden, başvuruya göre iki puan gerileme veya hastaneden taburculuk olarak tanımlanmıştır. 6 Şubat 2020 ile 12 Mart 2020 arasında taranan 255 hastanın 237'si çalışmaya alınmıştır (158 hasta remdesivir kolunda 79 hasta plasebo kolunda). Çalışmaya katılanların medyan yaşı 65 (IQR 56 – 71), 140'ı (% 43) erkek idi. En sık rastlanan komorbidite hipertansiyon olarak saptanmıştır. Hastaların 42'sinde (%18) eş zamanlı olarak lopinavir/ritonavir tedavisi uygulanmıştır. Hastaların çoğunluğu 6 puanlı skalada kategori 3 olarak tespit edilmiştir. Çalışma grupları arasında uygulanan tedaviler açısından farklılık saptanmamıştır. Remdesivir grubunda klinik iyileşme zamanında kontrol grubuna göre belirgin farklılık saptanmamıştır [remdesivir grubunda medyan 21.0 gün (IQR 13.0 – 28.0) vs kontrol grubunda 23.0 gün (15.0 – 28.0); HR: 1.23 (95% CI 0.87 – 1.75)]. Semptom başlangıcından itibaren ilk 10 gün içinde tedavi uygulanan hastalarda daha hızlı iyileşme eğilimi görülmüştür. 28 günlük mortalite her iki grupta benzer saptanmıştır [remdesivir: 22 (%14) vs kontrol 10 (% 13)]. Her iki grup arasında 14. ve 28. günde klinik iyileşme oranları, IMV, oksijen desteği, hastanede kalış süreleri arasında farklılık saptanmamıştır. Viral yük azalması gruplar arasında benzer bulunmuştur. Remdesivir grubundaki 102 (% 66) ve kontrol grubundaki 50 (% 64) hastada advers etkiler bildirilmiştir. Remdesivir grubunda 18 (% 12) hasta advers etkiler veya ciddi advers etkiler nedeniyle ilaca devam etmemiştir. Kontrol grubunda ise 4 (% 5) hasta ilacı bırakmıştır. Çalışmada, intravenöz remdesivir'in, ağır COVID-19'lu hastalarda plaseboya kıyasla klinik düzelleme, mortalite veya virüsün temizlenme süresini önemli ölçüde iyileştirmediğini bulmuştur. Ancak Wuhan'da yürütülen sıkı önlemlerin yeni vaka sayısını azaltması ve yatak kısıtlılıkları nedeniyle bir kısım hastanın daha geç çalışmaya alınmış olması nedeniyle planlanan hedeflere ulaşılamadığı belirtilmiştir. Preklinik çalışmalarda güçlü antiviral etkinlik göstermesine rağmen remdesivir bu çalışmada SARS-CoV-2 RNA yüklerinde belirgin bir azaltma gösterememiştir. Bu çalışmaya katılan hastalarda sık kullanılan kortikosteroidler SARS veya MERS'te olduğu gibi viral çoğalmayı artırmış olabilir. Ancak çalışmanın en önemli kısıtlılığı klinik sonuçlarda varsayılan farklılıkları tespit etmek için yetersiz gücüdür. Sonuç olarak mevcut doz ile remdesivirin iyi tolere edildiği, fakat ağır COVID-19 hastalarında anlamlı klinik veya antiviral etki sağlamadığı saptanmıştır.

Bu çalışmadan önce: PubMed taramasında COVID 19 ve remdesivir ile ilgili yayınlanmış klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın katkısı: Ağır COVID-19 ile hastaneye yatırılan erişkinlerde intravenöz remdesivirin etkisini değerlendiren ilk randomize, çift kör, plasebo kontrollü olan bu çalışma istenilen etki düzeyine ulaşılamadan sonlandırılmış ve birincil sonlanım noktası açısından fark gösterilememiştir.

Yorum: Çalışma tasarımı iyi, protokol uyumu yüksek olmasına ve takipte hasta kaybının olmamasına rağmen sonucuna ulaşamamıştır. ABD'deki ilk COVID-19 vakasının ve ardından 53 hastalık vaka se-

risinin yüksek profilli bir dergide yayınlanmasının ardından remdesivir için büyük umutlar doğmuştu. Umut vaat eden gözlemsel veriler iyi tasarlanmış randomize çalışmalarla doğrulanmalıdır. Wang ve arkadaşlarının ilk olumlu verileri doğrulamak için başlattıkları randomize kontrollü dizaynı olan bu çalışma, Wuhan bölgesinde alınma kriterlerine uyan daha fazla sayıda hasta olmadığı için başlangıçta planlanan 453 hastaya ulaşılardan 237 hasta ile sonlandırılmıştır. Bu durum ikna edici sonuçları olmayan “underpowered” bir çalışma ile sonuçlanmıştır.

Wang, Y., Zhang, D, Du., G. et al Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial The Lancet published online 29.04.2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)

COVID-19 İlişkili Akciğer Hasarı ve Yüksek İrtifa Akciğer Ödemi: Yanlış Eşitliğin Tehlikeli Sonuçları

Özetleyen: Araş. Gör. Dr. Nazlı Çetin Beyaz (TTD Erken Kariyer Grubu Üyesi)
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD

Özet: COVID-19 hastalarının tedavisi sürerken hastalığa ilişkin tartışmalar da günümüzde devam etmektedir. COVID-19 ilişkili akciğer hasarının diğer nedenlere bağlı gelişen ARDS'den farklı olup olmadığı tartışmalardan biridir. Yüksek İrtifa Akciğer Ödemi (YİAÖ) ile COVID-19 ilişkili akciğer hasarının benzer olduğu, bu hastalarda benzer tedavilerin uygulanabileceği yönünde görüşler belirtilmiştir. Yazarlar bu derlemede YİAÖ ve COVID-19 ilişkili akciğer hasarının farklı patofizyolojik mekanizmaları olduğunu, dolayısıyla benzer tedavi uygulamasının yararı olmayacağı gibi istenmeyen etkiler yaratabileceğini açıklamayı amaçlamıştır.

YİAÖ ile COVID-19 ilişkili akciğer hasarı arasında klinik bulgu olarak hipoksemi, radyolojik bulgu olarak opasiteler ve değişmiş akciğer kompliyansı gibi özellikler benzerdir. Ancak her iki hastalığın patofizyolojik mekanizmaları, dolayısıyla tedavi protokollerinin farklı olduğu düşünülmektedir. YİAÖ, non-kardiyojenik akciğer ödemi içinde değerlendirilir ve temel mekanizması hipoksik pulmoner vazokonstriksiyondur (HPV). YİAÖ'de ortalama pulmoner arter basıncı 45-60 mmHg'e kadar yükselmiştir. HPV, akciğerde homojen olarak gerçekleşmez. HPV'nun az olduğu bölgelerde basınç ve kan akımı artar, dolayısıyla pulmoner kapiller hidrostatik basınç yükselerek interstisyel aralığa ve alveolar boşluğa sıvı sızıntısı artar. HPV'ye ek olarak hipoksiye bağlı alveolar sıvı klirensindeki değişikliklerin de ödem gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir. ARDS'nin pankreatit, travma, pulmoner veya pulmoner olmayan sepsis gibi pek çok nedeni vardır. Nötrofiller ve diğer bağışıklık hücrelerini tetleyen sitokin aracılı inflamatuvar yanıt sonrası vasküler geçirgenlik artar, sürfaktan üretimi ve fonksiyonu bozulur, aveoler epitel sıvısının reabsorpsiyonu inhibe olur ve sonuçta hücre ölümü başlar. Atelektazi, akciğer kompliyansında ciddi azalma, V/Q uyumsuzlukları ve sağdan sola şant gelişir. ARDS'de de pulmoner arter basıncı artmış olsa da YİAÖ kadar yüksek olması beklenmez (ort 25-30 mmHg). Pulmoner basınç artışı YİAÖ'de hasara neden olan temel mekanizma iken ARDS'de sonuçtur.

ARDS'de erken dönemde bronkoalveoler lavaj (BAL) ile yapılan çalışmalarda yoğun nötrofil ve pro-inflamatuvar mediatörler saptanmıştır. YİAÖ'de ise erken dönemde inflamasyonun etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna sekonder ARDS'de de temel mekanizmanın artmış inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmektedir. Mekanik ventilatörle takip edilen COVID-19'lu hastalarda yapılan bir çalışmada BAL'da artmış pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonu görülmüştür. YİAÖ'de temel tedavi oksijen desteği sağlamak ve hastanın düşük rakıma indirilmesidir. Bu alveolar ve arteriyel kısmi oksijen basıncını yükseltecek, HPV'ü azaltacaktır. Böylece pulmoner arter basıncında ve hidrostatik basınçta azalma sonucu pulmoner ödem de gerileyecektir. Tam iyileşme saatler-günler içinde olur. Oksijen konsantrasyonunun artırılmasının COVID-19'a sekonder ARDS'de görülen hipoksemiye hafifletse de, tek başına akciğer hasarını düzeltmeyeceği belirtilmiştir. Bunun yerine akciğerin iyileşmesine izin vermek için zaman, uygun destek tedavisi ve mekanik ventilasyon desteği gerekliliği vurgulanmıştır.

YİAÖ'de özellikle şiddetli vakalarda ve oksijen mevcut olmadığında HPV'ü azaltmak ve pulmoner arter basıncını düşürmek için; kalsiyum kanal blokörleri, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri gibi pulmoner vazodilatörler, asetozolamid kullanılabilir. Pulmoner vazodilatörlerin COVID-19 ilişkili akciğer hasarında uygulanması pulmoner arteriyel basıncı düşürür, sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirir ancak oksijenizasyonu bozar. Akciğer hasarında V/Q dengesini sağlamak için HPV gerçekleşir. Bu durumda pulmoner vazodilatörlerin akciğerin iyi havalanmayan bölgelerinde perfüzyonda artışa neden olacağı, sonuç olarak gaz değişiminin daha da bozularak hipoksemisinin artabileceği vurgulanmıştır.

Epoprostenol ve nitrik oksit gibi diğer pulmoner vazodilatörlerin ARDS'de mortaliteye direkt yararı gösterilmese de bazı çalışmalarda kullanıldığı belirtilmiş, bu ajanların temel farkının inhalasyonla akciğerin havalanabilen bölgelerine verilmesi olduğuna dikkat çekilmiştir. Böylece V/Q dengesini bozmadan oksijenizasyonu sağlayabileceği düşünülmektedir. Asetozolamid karbonik anhidraz inhibisyonu ile hafif tübüler asidoza sebep olur ve bu yolla solunumu stimüle eder. Normal akciğer fonksiyonu olanlarda asetozolamid güvenli şekilde solunumu stimüle edebilir. Ancak akciğer hasarında asetozolamidin dispneyi arttırabileceği, kas yorgunluğuna sebep olarak solunum yetmezliğini derinleştirebileceği düşünülmektedir. Özellikle artmış konsantrasyonlarda tıpkı PDE-5 inhibitörleri gibi HPV'ü bloke ederek V/Q dengesini bozabileceği, hasta ventilasyonu yeterince arttıramazsa metabolik asidozun derinleşerek renal fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak; YIAÖ ile COVID-19'a sekonder gelişen ARDS'nin klinik ve radyolojik bulguları benzerlik gösterse de, patofizyoloji ve tedavilerinin farklı olduğu belirtilmiştir. YIAÖ'nde kullanılabilen tedavilerin Covid-19 ilişkili ARDS tablosunda kullanılmasının yararı olmayacağı gibi istenmeyen etkilere de yol açabileceği vurgulanmıştır.

Andrew M Luks, Erik R Swenson. COVID-19 Lung Injury and High Altitude Pulmonary Edema: A False Equation with Dangerous Implications. Ann Am Thorac Soc. 2020 Apr 24. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-327FR. <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/AnnalsATS.202004-327FR>

Akciğer nakli: ARDS ilişkili pulmoner fibrozis gelişen COVID-19 hastalarında bir tedavi seçeneği

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

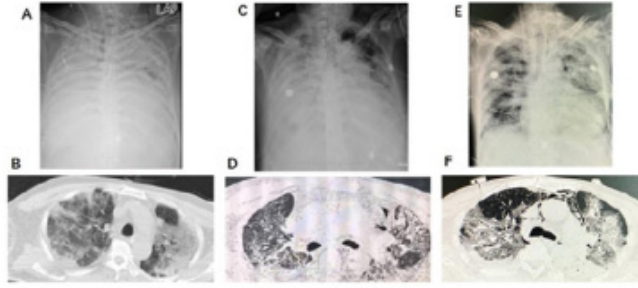
ÖZET: COVID-19 hastalarının yaklaşık %5'inin yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilmekte, %2,3'üne ise invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulandığı bildirilmiştir. Bazı hastalarda, viral testlerin negatifleşmesinden sonra dahi ARDS ve ARDS ilişkili akciğer fibrozisi gibi komplikasyonlara bağlı olarak YBÜ yatış süresi uzayabilir. İMV ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gibi maksimum destekle bile solunum fonksiyonlarında irreversible bozulmalar görülmüştür. Akciğer transplantasyonu (AT) ARDS ile ilişkili terminal dönem pulmoner fibroziste son kurtarıcı tedavidir. 10 Şubat - 10 Mart 2020 arasında viral seroloji pozitiften negatife döndükten ve AT için etik onay alındıktan sonra üç erkek COVID-19 hastasına (yaş aralığı 58-73) akciğer nakli uygulanmıştır. Kaydedilen ko-morbid hastalıklar hasta-1'de hipertansiyon, hasta-2'de hepatit B enfeksiyonu, hasta-3'te ise diyabet, AF, KOAH, KAH, KBY'dir. SARS-CoV-2 RT-PCR negatif konversiyonu tekrarlanan testlerle doğrulanmıştır (Tablo 1). Hastalarda d-dimer ve SOFA skoru yüksek olarak belirtilmiştir. Hastalara antiviraller, destekleyici tedaviler ve konvelasan plazma infüzyonu uygulanmıştır. Pretransplantasyon akciğer görüntülemelerinde konsolidasyonlarla birlikte fibrotik değişiklikler izlenmiştir (Figür 1). Bulaş riskinin yüksek olması nedeniyle nakiller izole ve negatif basınçlı bir operasyon alanında gerçekleştirilmiştir. Her üç olguya ilk olarak sağ akciğer nakli, hasta-2 ve hasta 3'e sol akciğer nakli yapılmıştır. Konsolidasyon, ciddi pulmoner ödem ve intrapulmoner hematoma ile konjesyon üç vakada da izlenmiştir. Hasta-1'de sol akciğer nakli sırasında ventriküler fibrilasyon, ardından kardiyak arrest gelişmesi üzerine acil kalp nakli yapılmıştır. Beş saat sonra anastomoz hattında kanama, intrapulmoner tromboz ardından transplante kalpte arrest gelişmesi üzerine hasta-1 kaybedilmiştir. Hasta-2 ve 3 post-transplantasyon izole, negatif basınçlı YBÜ odalarına alınarak veno-venöz ECMO ve düşük doz inotrop ile takip edilmiştir. Renal replasman tedavisi, siklosporin-A, gansiklovir, antifungal, antibiyotik tedaviler başlanmıştır. Hasta-2 ECMO'dan 37. saatte, hasta-3 40. saatte ayrılarak, erken rehabilitasyona başlanmıştır. Post-transplantasyon ardışık 3 gün bronkoskopi yapılmıştır. Bronkoalveoler lavaj, nazofarengeal ve fekal örneklerde yapılan kontrol RT-PCR testleri negatif sonuçlanmıştır. IgG antikorları pozitif saptanırken re-enfeksiyon izlenmemiştir. Mevcut yazı tamamlandığında hasta-2 post-transplantasyon 22. gününde, hasta-3 ise 12. gününde olmak üzere her ikisi de sağdır ve viral negatiflik devam ederse 30. günde genel YBÜ'ne transferleri planlanmaktadır. Hasta-1 ve 2'nin çıkarılan akciğer dokularının patolojik incelemesinde; makroskobik bakıda çok miktarda mukus tıkaçı ile birlikte konsolidasyonlar ile konjestif ve hemorajik nekroz; pulmoner parankimde hyalen dejenerasyon ile aşırı interstisyel fibrozis; intrapulmoner damarlarda ise mikro-trombozlar ile beraber hemorajik infarktlar (hasta-1'de damar lümenleri mikro-trombozlar ile tıkalı, hasta-2'de intravasküler organize trombüs ve vaskülit) izlenmiştir. Sonuç olarak; bu seri, ECMO'dan ayrılamayan COVID-19 hastalarında akciğer naklinin uygulandığı ilk olgu serisidir. SARS olgularında hiç akciğer nakli bildirilmemişken, 45 günden fazla ECMO uygulanan H1N1 vakalarında akciğer nakli uygulandığı bildirilmiştir.

COVID-19 hastalarında akciğer naklinin en uygun zamanı tartışmalı olsa da, yazarlar bu hastalar için akciğer naklinin son tedavi şansı olduğunu savunmaktadır. Nakil öncesi 3 nokta iyi değerlendirilmelidir;

1. Maksimum destek tedaviye rağmen irreversible hasarın varlığı,
2. Ardışık nükleik asit test örnekleri çalışılarak negatif konversiyonun doğrulanması
3. Akciğer nakline kontrendikasyon oluşturan başka organ disfonksiyonu olmaması. Bu seride üç alıcıdan ikisi nakil sonrası hayatta kalmıştır. Çıkarılan akciğerlerin patolojik sonuçları hastalığın daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur.

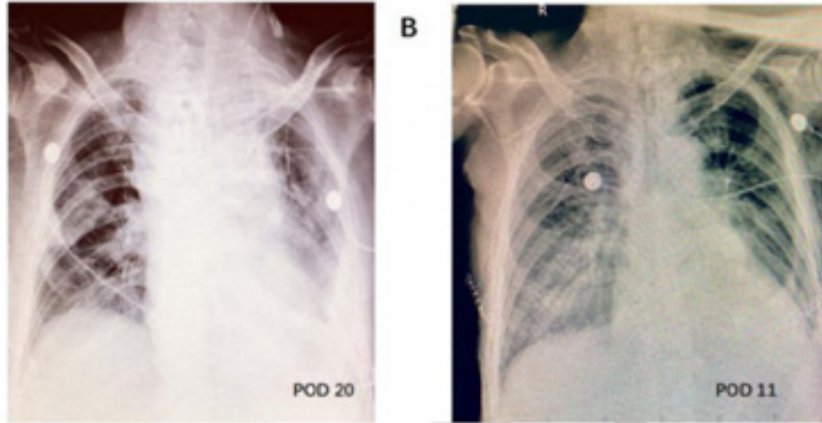
Feng L, Kun Q, Bo W, et al. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis. Chinese Medical Journal, Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/CM9.0000000000000839. https://journals.lww.com/cmj/Abstract/publishahead/Lung_transplantation_as_therapeutic_option_in.99314.aspx

Şekil 1: Hastaların pretransplantasyon akciğer görüntüleri



A ve B: Hasta-1'in pretransplantasyon PA akciğer ve Toraks BT görüntüleri; C ve D: Hasta-2'nin pretransplantasyon PA akciğer ve Toraks BT görüntüleri; E ve F: Hasta-3'ün pretransplantasyon PA akciğer ve Toraks BT görüntüleri

Şekil 2: Hasta 2 ve 3'ün posttransplant PA akciğer grafileri



Tablo 1: Akciğer transplantasyonu yapılan hastaların klinik özellikleri

	Hasta-1	Hasta-2	Hasta-3
Cinsiyet	E	E	E
Yaş	66	58	73
BMI (kg/m ²)	26.8	24	21
Semptom başlangıcı	3 Ocak	23 Ocak	26 Ocak
COVID-19 doğrulama tarihi	11 Ocak	27 Ocak	2 Şubat
Komorbiditeler	HT	Hepatit B	DM, KAH, KBY, AF, KOAH
İMV başlangıcı ve süresi	19 Ocak- 27 gün	7 Şubat- 22 gün	20 Şubat- 20 gün
ECMO başlangıcı ve süresi	1 Şubat- 15 gün	22 Şubat- 7 gün	21 Şubat- 19 gün
Lenfosit sayısı (x10 ⁹ /L)	0.41	0.7	0.58
D-dimer (mg/mL)	12.75	>20	13.34
SOFA skoru	16	14	18
Nakil tarihi (hastalık süresi)	15 Şubat (42 gün)	29 Şubat (37 gün)	10 Mart (40 gün)
İntraoperatif kardiyak olay	VF	Yok	AF
Ameliyat süresi (dk)	450	300	295
Sağkalım	Perop ex	Yaşıyor	Yaşıyor
ECMO'dan ayrılma	-	37. saat	40. saat

COVID-19, akut solunum sıkıntısı sendromu ve hiperinflamasyonlu hastalarda yüksek doz anakinra ile interlökin-1 blokajı: retrospektif bir kohort çalışması

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

Özet: COVID-19'un mevcut tedavisi destekleyicidir ve akut solunum sıkıntısı sendromundan (ARDS) kaynaklı solunum yetmezliği ana ölüm nedeni olarak bildirilmiştir. Belirgin sistemik inflamasyonu olan hastalarda mortalitenin arttığı belirtilmiştir. Anakinra, proinflamatuvar sitokinler IL-1 α ve IL-1 β 'nin aktivitesini bloke eden bir IL-1 reseptör antagonistidir ve otoenflamatuvar hastalıkların tedavisinde subkutan olarak günlük 100 mg dozunda kullanılmaktadır. Bu çalışmada anakinra almayan başka bir kohorta kıyasla yoğun bakım dışında non-invaziv ventilasyon ve standart tedaviye ek olarak anakinra alan COVID-19, ARDS ve hiperinflamasyonu olan ardışık hastalarda 21 günde klinik sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İtalyan sağlık yetkilileri tarafından COVID-19 merkezi olarak belirlenen Milan'da üçüncü basamak sağlık merkezi San Raffaele Hastanesi'nde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. 18 yaşından büyük COVID-19 tanılı, orta-ağır ARDS tablosunda hiperinflamasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hiperinflamasyon; CRP>10 mg/ml veya ferritin>900 ng/ml veya ikisi birden olarak tanımlanmıştır. Halihazırda yoğun bakımda yatanlar, bakteriyel enfeksiyonu olanlar, glukokortikoid veya diğer antiinflamatuvar ilaçları alanlar ve diğer klinik çalışmalara alınmış olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Kontrol grubu, bu çalışmaya başlamadan önce anakinra tedavisi için uygunluk kriterlerini geriye dönük olarak karşılayan hastalardan oluşturulmuştur.

Tüm hastalara, CPAP (10 cm H₂O PEEP) ve çalışma merkezindeki o zamanki standart olan günde iki kez 200 mg hidroklorokin ve günde iki kez 400 mg lopinavir ile 100 mg ritonavir uygulanmıştır. Yüksek doz anakinra günde 10 mg/kg (günde 2 kez 5 mg/kg, bir saatlik infüzyon) olarak uygulanmıştır. Tedaviye klinik faydaya veya ölüm, bakteremi veya advers etkiler ortaya çıkıncaya kadar devam edilmiştir. Klinik fayda elde edilen hastalarda günlük düşük doz subkutan uygulamaya geçilmiş ve 3 gün sonra kesilmiştir. Klinik sonuçlardaki değişiklikler (hangisi önce gerçekleşirse) 21 gün boyunca veya taburculuk/yoğun bakım yatışı veya ölüme kadar değerlendirilmiştir. Klinik durum, DSÖ tarafından önerilen ve önceki çalışmalarda kullanılan yedi puanlı bir ölçek kullanılarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu standart tedavi alan 16 hastadan oluşmuştur. Yüksek doz anakinra alan 29 hasta olmuştur. Kontrol grubunun median yaşı 70 (IQR:64-78) iken yüksek doz anakinra alan hastaların median yaşı 62 (55-71) olarak tespit edilmiştir. Yüksek doz anakinra için median tedavi süresi 9 (7-11) gün olmuştur. Hastaların klinik sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Standart tedavi ile karşılaştırıldığında, yüksek doz anakinra 21. günde daha yüksek bir sağkalım oranı ile ilişkili bulunmuştur (%56'ya karşılık %90, p=0,009). Yüksek doz anakinra tedavisi ile, serum C-reaktif proteinde belirgin azalmalar ve PaO₂: FiO₂'de aşamalı iyileşme gösterilmiştir. Anakinra alan 4 hastada bakteremi, 3 hastada artmış karaciğer enzimleri nedeniyle tedavi kesilmiştir. Anakinra tedavi altında klinik düzelmeye izlenmeyen 3 hastada toraks BT çekilmiş ve pulmoner emboli tespit edilmiştir. Yüksek doz anakinra alan hastalarda ölüm nedenleri pulmoner tromboembolizm, solunum yetmezliği ve multiorgan yetmezliği iken (her biri için n = 1) standart tedavi grubunda solunum yetmezliği (n = 3), multiorgan yetmezliği (n = 3) ve pulmoner tromboembolizm (n = 1) olarak saptanmıştır. Yoğun bakım dışında yönetilen COVID-19 tanılı, orta-ağır ARDS tablosunda hiperinflamasyonu olan hastalarda yüksek doz anakinra uygulaması ile sistemik inflamasyonu hafifletmiş ve solunum fonksiyonlarında iyileşme görülmüştür. COVID-19 için etkili bir tedaviye duyulan acil ihtiyaç nedeniyle dünyanın dört bir yayındaki hastalar kontrolsüz ortamlarda endikasyon dışı olarak çeşitli tedaviler almışlardır. Anakinra kullanılması ihtiyacı da hiperinflamasyonu olan ARDS olup yoğun bakım dışında takip edilen hastaların kötüleşip yoğun bakıma alınmasının ve ölümünün önüne geçme çabasından doğmuştur. Etki süresinin kısa olması ve oportunistik enfeksiyon sıklığının az olması kritik hasta popülasyonunda güvenli olabileceğini düşündürmüştür. Nitekim çalışma sonuçları da bunu göstermiştir ve anakinranın kesilmesi inflamasyonda artış veya klinik kötüleşme getirmemiştir.

Sonuç olarak kontrollü kanıtlar beklenirken yüksek doz intravenöz anakinra ile IL-1 blokajı COVID-19 için anti-enflamatuvar tedaviler arasında düşünülmeyi hak etmektedir.

Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol. 2020; (published online May 7.) [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30127-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30127-2/fulltext) [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)

Tablo 3: Standart tedavi (n=16) ve yüksek doz anakinra (n=29) alan hastalarda klinik durumun değerlendirilmesi

	21. gün	
	Standart Tedavi (n=16)	Yüksek doz Anakinra (n=29)
Normal faaliyetlere devam ederek hastaneden taburcu	7 (%44)	13 (%45)
Hastanede; O2 desteği almıyor	0	3 (%10)
Hastanede; O2 desteği alıyor	1 (%6)	3 (%10)
Hastanede; NIV, yüksek akım oksijen veya ikisi de	0	2 (%7)
Hastanede; IMV	1 (%6)	5 (%17)
Ölüm	7 (%44)	3 (%10)

COVID-19'un potansiyel hedefi: Nötrofillerin ekstraselüler tuzakları

Özetleyen: Uzm. Dr. Hatice Çelik Tuğlu (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Kahramanmaraş Afşin Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği

Özet: COVID-19, sitokin fırtınasıyla tetiklenen ARDS tablosuna ilerleyebilir. Nötrofillerin az bilinen ancak güçlü bir fonksiyonu olan nötrofil ekstraselüler tuzak (NET) oluşturma yeteneğinin, COVID-19'da organ hasarına ve mortaliteye katkıda bulunabileceği hipotezini destekleyen bakış açısı ile otopsi sonuçları ve literatür sunulmuştur. Nötrofiller, erken dönemde oksidatif reaksiyon ve fagositoz ile patojenleri öldürdükleri enfeksiyon bölgelerine toplanırlar. Bununla birlikte, nötrofillerin patojenleri öldürmek için daha az tanınan 'NET oluşumu' gibi başka bir yolu daha olduğu belirtilmiştir. NET'ler patojenleri fagosite eden nötrofillerden salınan ağ benzeri DNA protein yapıları ve proteinlerdir. NET'lerin oluşumundaki anahtar enzimler hücre içi proteinleri parçalayan ve nükleer parçalanmayı tetikleyen nötrofil elastaz (NE); kromozomal DNA'nın dağılmasını ve salınmasını kolaylaştırmak için histonları sitrülüne eden peptidil arginin deiminaz tip 4 (PAD4) ve nötrofil membranında gözenekler açan, böylece hücre zarı rüptürünü ve DNA'nın ve ilgili moleküllerin atılmasını kolaylaştıran gasdermin D'dir. NET'ler patojenlere karşı konak savunmasında faydalı olmalarına rağmen; aralıksız NET oluşumu, kanser hücreleri metastazını destekleyen, çevre dokuları tahrip eden, mikrotrombozu kolaylaştıran ve pulmoner, kardiyovasküler ve renal sistemde kalıcı organ hasarına yol açan bir dizi enflamatuar reaksiyonu tetikleyebilir. Bu üç sistem de şiddetli COVID-19 hastalığında en çok etkilenen üç sistemdir. Önceki raporlara göre transfüzyon veya pnömoni ile ilişkili ARDS gelişen hastalarda; plazmadaki NET düzeyleri, ARDS'isi olmayanlara göre daha yüksektir ve hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir. Muhtemelen NET'lerden kaynaklanan hücre dışı histonlar, ARDS hastalarının bronkoalveoler lavaj sıvısında ve plazmasında yükselir. Çıplak histonlar hücreler için toksiktir ve ARDS ve sepsiste histonların rolünü destekleyen güçlü deneysel kanıtlar vardır. Bu nedenle NET'lerin hücre dışı histonların kaynağı olarak ARDS ve sepsise katkıda bulunması muhtemeldir. Hayvan akciğer hasarı modellerinde, NET'ler çeşitli ARDS indükleyici uyaranlara yanıt olarak gelişir. NET'lerin önlenmesi veya çözülmesi akciğer hasarını azaltır ve sağkalımı artırır.

COVID-19 hastalarının solunum yollarında bulunan mukoza salgıları, KF hastalarında görülenleri hatırlatır. Bu salgıların nedeni ve kökeni belirsizdir. Bununla birlikte, KF'de mukoza salgılarının gaz değişimini bozduğu ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına yanıt olarak salınan NET'lerden kaynaklanan hücre dışı DNA içerdiği gösterilmiştir. Aşırı NET oluşumu, mukusun kalın ve viskoz olmasına neden olur ve sadece ventilasyonu bozmakla kalmaz aynı zamanda bakterilerin kolonizasyonunu, sekonder enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırır. Ayrıca intravasküler NET'lerin vasküler yapılarda trombozun başlatılmasında ve ilerlemesinde hayati bir rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin, ciddi koroner arter hastalığında, NET kompleksleri yükselir ve NET seviyeleri trombin seviyeleri ile pozitif koreledir. Ek olarak, septik hastalardan toplanan otopsi örneklerinde NET'lerin mikrotrombüslerde bulunduğu gösterilmiştir. Mekanik olarak NET'ler, NET histonları ve trombosit fosfolipidleri arasındaki elektrotatik etkileşimler yoluyla koagülasyon yolağını aktive eder. Histonlar ayrıca trombositlerdeki Toll-like reseptörler için ligand görevi görerek trombosit aktivasyonuna katkıda bulunur. Aynı zamanda, NE (aktif formunda NET'lere bağlanır) muhtemelen major pıhtılaşma inhibitörleri olan antitrombin III ve doku faktörü yolu inhibitörünü sindirerek önemli bir rol oynar. Ayrıca, pro-pıhtılaşdırıcı aktivitenin trombosit aktivasyonuna yol açtığı ve aktive trombositlerin NET oluşumunu daha da artırdığı bir geri besleme döngüsü vardır. DNaz ile NET'lerin çözülmesi, hayvan modellerinde kalbin ve böbreklerin mikrovasküler perfüzyonunu geri kazandırmıştır. Yazıda bu bulgulara dayanarak intravasküler NET'lerin hedeflenmesinin ciddi COVID-19'lular hastalarda trombozu benzer şekilde azaltabileceği iddia edilmiştir. Şiddetli COVID-19, IL1, IL2, IL6, IL7, IL8, IL8, IL10, IL17, IFN γ , IFN γ ile indüklenebilir protein 10, monosit kemoatraktan protein 1 (MCP1), G-CSF, makrofaj enflamatuar protein 1a ve TNF α artan plazma konsantrasyonları ile karakterize bir sitokin fırtınası ile ilişkilidir. Bu enflamatuar araçlar nötrofil aktivitesini düzenler ve kemotaktik maddelerin ekspresyonunu indükler. Ayrıca, sitokin fırtınaları akut akciğer hasarına, ARDS'ye ve ölüme yol açar. NET'lerin IL1 β salgılamak için makrofajları indükleyebileceği ve IL1 β 'nin aort anevrizmaları, ateroskleroz ve çeşitli enflamatuar hastalıklarda NET oluşumunu arttırdığı özellikle dikkat çekicidir. Bir NET-IL1 β döngüsü ciddi COVID-19'da aktive edilirse, NET'lerin ve IL1 β 'nin hızlandırılmış üretimi solunum dekompanseasyonunu, mikrotrombüs oluşumunu ve anormal immün yanıtı hızlandırabilir. Önemli olarak, IL1 β IL6'yı indükler ve IL6, COVID-19 tedavisi için umut verici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır.

NET'ler mevcut ilaçlar tarafından çeşitli yollarla hedeflenebilir. NE, PAD4 ve gasdermin D inhibitörleri NET oluşumunu önleyecektir. NE (nötrofil elastaz) inhibitörü sivelestat, Japonya ve Güney Kore'de ARDS'yi tedavi etmek için onaylanmış, ancak klinik çalışmaların meta-analizinde ARDS'den sonra

sağkalımı arttırmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, lonodelestat (POL6014), alvelestat, CHF6333 ve elafin dahil olmak üzere yeni nesil güçlü NE inhibitörleri Faz I testinden geçmiştir. Gasdermin D inhibitörü disülfiramın hayvan modellerinde akciğer hasarını sınırladığı bildirilmiştir. PAD4'ü inhibe ederek işlev görebilen NET oluşumunun endojen inhibitörleri, umblikal kord plazmasından izole edilmiştir ve bunlar COVID-19 gibi enflamatuar sendromların tedavisi için geliştirilmektedir. Kolşisin, hem inflamasyon bölgelerine nötrofil alımını hem de IL1 β salgılanmasına inhibe edebilen bir başka ilaçtır ve COVID-19'da kolşisin kullanılan çalışmalar devam etmektedir. İnhalasyon yoluyla verilen bir rekombinant DNaz I (dornaz alfa), mukusun temizlenmesi ve semptomların iyileştirilmesi için CF'li hastaların solunum yollarındaki NET'lerin çözündürülmesi için onaylanmıştır. Ek olarak, Faz I ve II çalışmalarında CF hastalarında aktine dirençli bir DNaz (PRX-110 / alidornaz alfa), test edilmiştir ve potansiyel olarak dornaz alfadan daha güçlü olabileceği belirtilmiştir. DNaz tedavilerinin, ARDS'ye ilerlemeyi önlediği ve sağkalımı arttırdığı hayvan modellerinde gösterilmiştir.

NET'leri doğrudan hedeflemenin yanı sıra, NET-IL1 β döngüsü, anakinra, canakinumab ve rilonacept gibi IL1 β 'ye karşı onaylanmış ilaçlarla antagonize edilebilir. COVID-19'da anakinranın etkinliğini test etmek için çalışmalar başlatılmıştır. Dornase alfa, sivelestat ve anakinra mükemmel güvenlik profillerine sahiptir.

Sonuç olarak; NET'leri hedef alan tedaviler SARS-CoV-2 virüsünü doğrudan hedeflemese de, kontrol dışı konak yanıtını azaltabilir, böylece invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hasta sayısını azaltabilir ve daha da önemlisi mortaliteyi azaltabilir.

Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. The Journal of experimental medicine. 2020;217(6)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161085/pdf/JEM_20200652.pdf

SARS-CoV-2 ve Viral Sepsis: Gözlemler ve Hipotezler

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

Özet: Koronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) patlak vermesinden bu yana, klinisyenler hastalığı anlamak için yoğun çaba sarf etmiştir. Klinik pratikte çoğu hastanın sepsis ve septik şok tanı kriterlerini karşıladığı ve bu hastalarda büyük oranda SARS-CoV-2 dışında sebep olmadığı görülmüştür. Bir COVID-19 kohortunda kan ve solunum yolu örneklerinin % 76'sı bakteri ve mantarlar için negatif sonuçlanmıştır. Bu nedenlerle, viral sepsis tanımının ciddi veya kritik derecedeki COVID-19 hastalığının klinik belirtilerini tanımlamak için daha doğru olacağı düşünülmüştür.

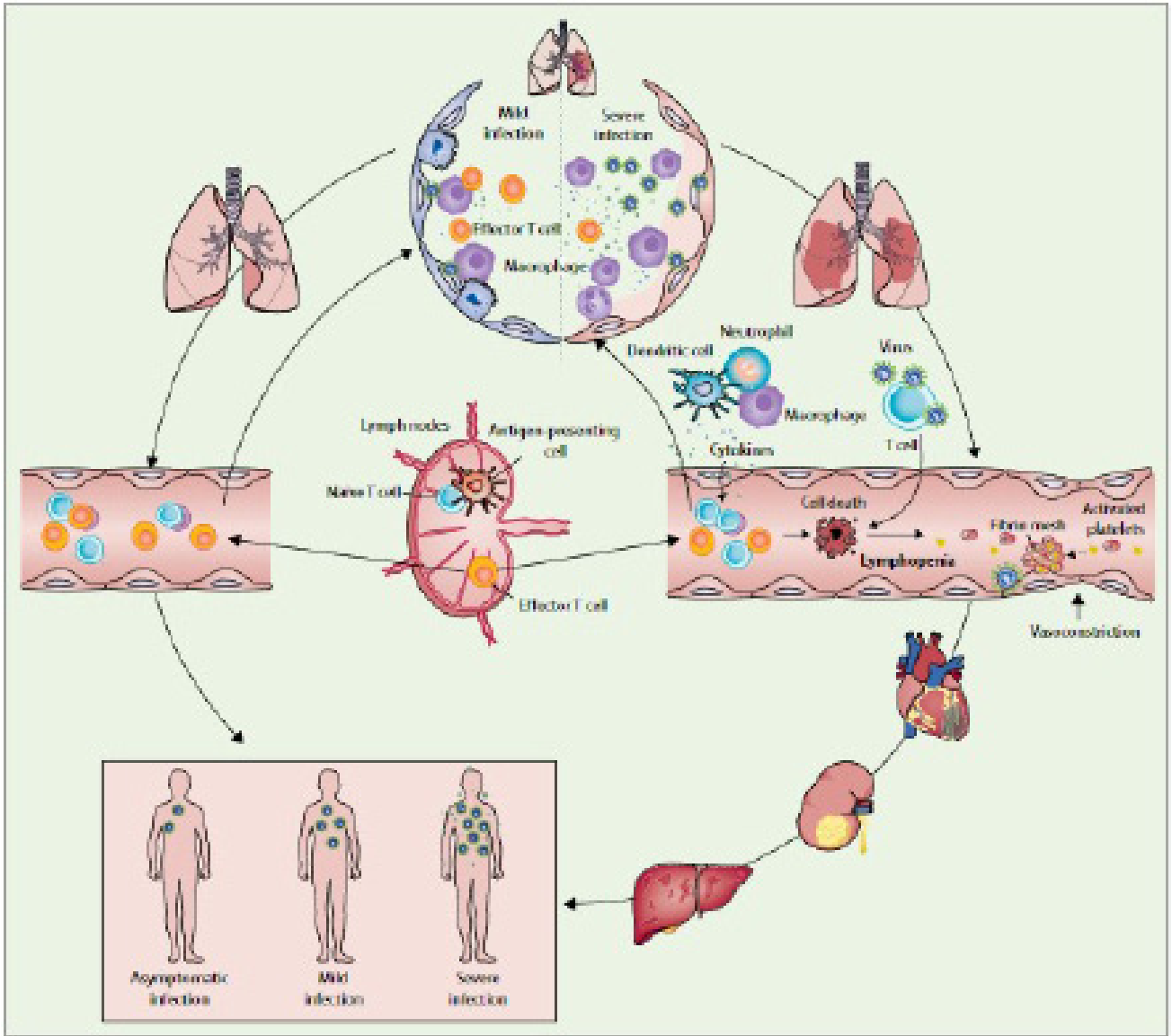
Organlarda virüs enfeksiyonu ve COVID-19 patogenezi: Biyopsi ve otopsi çalışmalarında hem erken hem de geç safhadaki COVID-19 hastalarında difüz alveolar hasar ve bronşial ve tip-2 alveolar hücrelerde virüs partikülleri gösterilmiştir. Ek olarak dalak, lenf nodları ve böbreklerde de patolojik değişiklikler bildirilmiştir. Solunum örneklerinin yanı sıra dışkı ve idrarda da virüs partiküllerinin gösterilmesi ortaya çıkan multiorgan disfonksiyonlarının doğrudan viral hasar kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak SARS-CoV-2'nin ekstrapulmoner organlara nasıl yayıldığı bilinmemektedir ve virüsün diğer organlara doğrudan etkisi konusunda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık yanıtı ve viral sepsis: COVID-19'da proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin arttığı gösterilmiştir. Şiddetli influenza enfeksiyonunda olduğu gibi, sitokin fırtınası COVID-19'un immünoopatolojisinde önemli bir rol oynayabilir. Ancak COVID-19 için bu konudaki bilgilerimiz yetersizdir. Salınan ilk sitokinleri ve bunların nereden salgılandıklarını bilmek, sitokin aktivasyonun kinetiğini açıklamak açısından çok önemlidir. Ayrıca, bu proinflamatuvar araçlardan birinin bloke edilmesinin klinik sonucu etkileyip etkilemeyeceği merak konusudur. İnflamatuar yanıtı hafifletmek için anti-IL-6R monoklonal antikorları önerilmiştir, fakat hayvan çalışmaları IL-6'nin nötrofil aracılı viral klirensi teşvik ederek viral enfeksiyonlarda bir ön tepki başlatılmasında önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. COVID-19 hastalarında periferik lenfosit sayılarının kalıcı ve belirgin olarak düştüğü immünsüpresyon fazı, proinflamatuvar faz izler. Bu aşama sekonder bakteriyel enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilidir. Benzer lenfopeni durumu şiddetli influenza ve diğer solunum yolu patojenlerinde de görülmüştür. Altta yatan mekanizma bilinmemekle birlikte lenfopeni derecesinin COVID-19 hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda SARS-CoV RNA'sının periferik kan örneklerinde, dalak ve diğer lenfoid dokularda saptanmıştır. SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'a olan benzerliği dikkate alındığında doğrudan lenfositleri enfekte edebildiği hipotezini doğrulamıştır. Ancak lenfositlerde ACE2 ekspresyonu olmaması alternatif bir yolun olduğunu düşündürmektedir. Konuyla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

COVID-19 ve anormal koagülasyon: Artmış D-dimer ve diğer fibrin yıkım ürünlerinin konsantrasyonları kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ancak COVID-19 hastalarında izlenen koagülopatinin mekanizması net belirlenememiştir. SARS-CoV-2'nin yüksek seviyelerde ACE2 eksprese eden vasküler endotel hücrelere doğrudan saldırabileceği ve daha sonra anormal pıhtılaşma ve sepsise yol açabileceği konusunun araştırılması gerekmektedir. Hipertansiyonu olan COVID-19 hastaları için anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) ve ACE inhibitörleri kullanımı hakkında sorular gündeme gelmiştir. Bu ilaçların viral girişi önleyip önlemediğini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak: Kontrolsüz virüs enfeksiyonu makrofaj infiltrasyonunda artışa ve akciğer hasarının ağırlaşmasına neden olur. Bu süreçte, yayılan SARS-CoV-2'nin diğer organlara doğrudan saldırısı, sistemik sitokin fırtınasının neden olduğu immünpatogenez ve mikrosirkülasyon disfonksiyonları; birlikte viral sepsise yol açar (Şekil). Bu nedenle, etkili antiviral tedavi, doğal immünite modülasyonu ve adaptif immüniteyi düzeltmek için alınacak önlemler; viral sepsis ile ilişkili kısır döngüyü kırmak ve hastalığın iyileşmesini sağlamak için gereklidir.

Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet. 2020;395(10235):1517-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X. Epub 2020 Apr 17. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30920-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30920-X/fulltext)



Şekil: SARS-CoV-2 viral sepsisinin oluşumu ve sonuçları

Yeni Coronavirüs İçin Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı: Fulminan COVID-19’da Terapötik Plazma Değişiminin Kullanımı İle İlgili Bir Tartışma

Özetleyen: Sümeyye Nur Aslan Küçükyurt (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

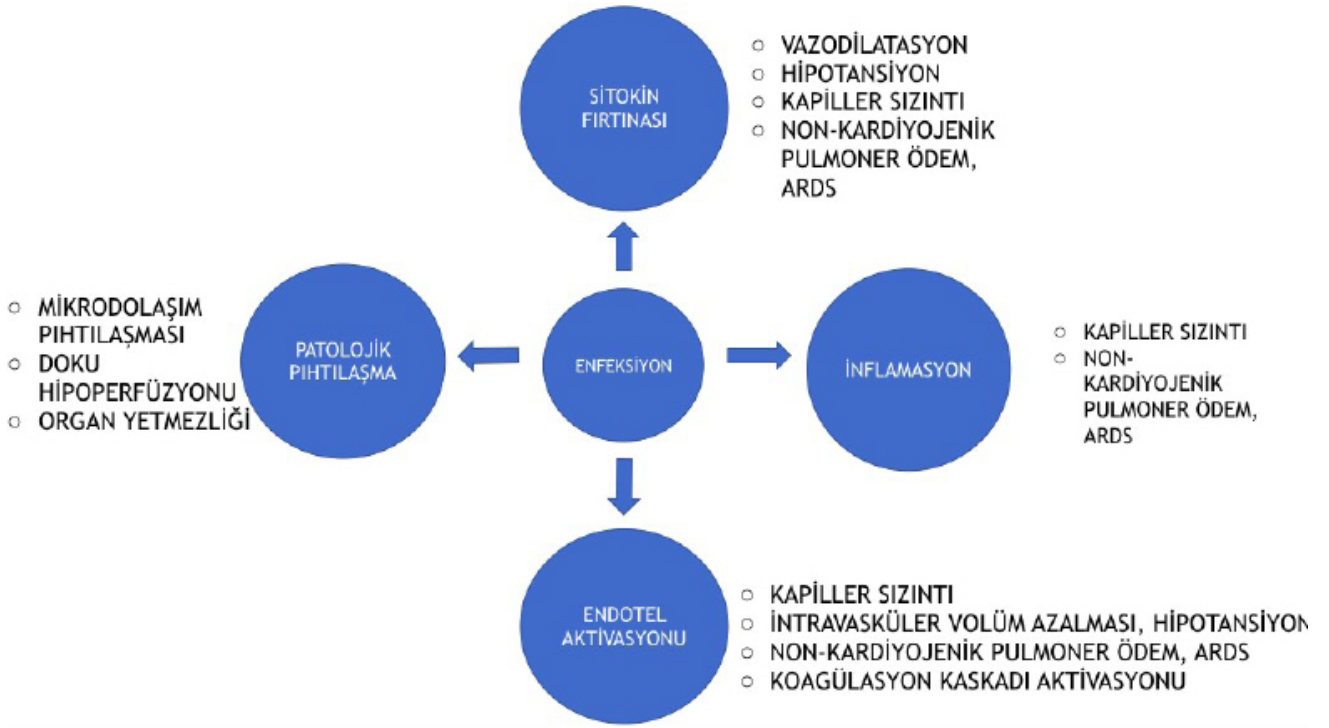
Özet: Yeni koronavirüs (“SARS-CoV-2”) salgını küresel olarak panik duygusu yaratmış olup bu süreçte tıp camiası pek çok soruya hızla cevap aramaktadır. Tahmin edilen enfekte olgu sayısının 100.000 ve COVID-19’a atfedilen ölüm sayısının 3300 civarında olduğu öngörülmüştür. Etkili tedavi arayışı dünya genelinde yapılan pek çok araştırma ile devam etmektedir. Çin yetkilileri hastalığı geçirip tedavi alan hastaların antikorlarından bağışlanan plazma ile enfekte hastaların tedavisinin mümkün olabileceğini bildirmişlerdir. Makalede, fulminan COVID-19 için olası bir tedavi olarak terapötik plazma değişimine vurgu yapılmıştır. COVID-19, asemptomatikten fulminan ve ölüme kadar giden bir klinik seyir gösterir. Dünya Sağlık Örgütü tahmini olarak vakaların %13,8’inin ağır seyrettiğini, bunların da %6.1’inin durumunun kritik olduğunu bildirmiştir. Fulminan seyir gösteren hastalarda; koronavirüse özgü olmayan sepsis, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve / veya çoklu organ yetmezliği de gelişebilir. Dolayısıyla, virüse yönelik tedaviler kadar sistemik yanıtı karşı tedavilerin de yoğun biçimde araştırılması gereklidir.

Sitokin fırtınası, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve anormal koagülasyon arasındaki karmaşık etkileşim sonucunda konakçı yanıtı gelişir. Terapötik plazma değişimi bu kaskadın pek çok düzeyinde etki gösterebilir: inflamatuvar sitokinlerin eliminasyonu, endotel membranların stabilizasyonu ve hiperkoagülabilitenin düzenlenmesi bunlar arasındadır. (Şekil 1). Busund ve arkadaşları, erişkin hastalar üzerinde yürüttükleri randomize kontrollü çalışmada, sepsis ve çoklu organ yetmezliği olanlarda TPE’nin tedaviye eklenmesiyle mortalitede iyileşme eğilimi olduğunu göstermişlerdir. Rimmer tarafından yapılmış meta-analizde de erişkin hastalarda mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir. Patel ve arkadaşları, fulminan COVID-19 ile benzer semptomlarla başvuran ve inhale nitrik oksit (3/3) ve venö-venöz ECMO (1/3) tedavilerine rağmen hemodinamik bozulmanın eşlik ettiği ARDS gelişen H1N1 Influenza A tanılı üç pediatrik hastada TPE uygulamasının, beklenen mortalitenin yüksek olmasına rağmen tam iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. TPE’nin sepsiste başarılı, uygulanabilir ve güvenilir olduğu başka araştırmalarda da gösterilmiş olmakla birlikte, bu sonuçların hiç birisi pnömoni/ARDS hastalarından elde edilmemiştir. Makalede, araştırmacıların çoklu organ yetmezliği olan sepsiste TPE ile ilgili tek merkez deneyimlerinden elde ettikleri sonuçlar sunulmuştur. Hasta verileri geriye dönük taranarak tamamlayıcı tedavi olarak TPE alan ve standart tedavi alan hastalara, klinik özelliklerine göre eğilim eşleşmesi yapılmış. Tüm hastalar en az 2 vazopressör desteği altındaymış. TPE alan tüm hastalara mekanik ventilatör desteği uygulanmış. Her iki gruptaki hastaların yaklaşık olarak yarısı (39/80) pnömoni (birincil enfeksiyon kaynağı olarak) ile başvurmuş ve alt grup analizinde TPE’nin bu hastalarda mortalite üzerine yararı gösterilmiş (47.8% mortalite vs. 81.3% mortalite p = 0.05). Tek merkezli ve retrospektif olması çalışmanın kısıtlılığı olarak vurgulanmış. Ancak artan COVID-19 insidansı nedeniyle bu konuda daha ileri düzeyde araştırmaların yapılması gerekliliği belirtilmiş.

Burada elde ettikleri deneyimden faydalanarak, TPE’yi septik şokun klinik seyrinde gelişen MODS ve ARDS de “kurtarma tedavisi” olarak değil, daha erken dönemde kullandıklarına dikkat çekmişler. Elde ettikleri sonuçların dikkate değer olmakla birlikte istatistiksel analiz yapılmaması nedeniyle anekdotal olduğunu belirtmişler.

Sonuç olarak; Yeni koronavirüs hastalığında bilinmeyenler olsa da inflamatuvar yanıt, diğer enfeksiyonlarda ortaya çıkan konak yanıtı ile benzerdir. Mevcut durumda sepsis ve ARDS için erken antimikrobiyal tedavi, kaynak kontrolü ve “destekleyici bakım” yaklaşımı vardır. Bu salgın sırasında, sepsis ve ARDS’nin neden olduğu morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yönelik tedavi yaklaşımlarına yönelik araştırmalar desteklenmelidir. Umut vadeden bir yöntem olan terapötik plazma değişimine yönelik iyi randomize çalışmaların tasarlanması gereklidir.

Keith et al. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. Critical Care (2020) 24:128 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2836-4>



Figür 1: Terapötik plazma değişiminin potansiyel hedefleri olarak sepsisin fizyolojik yolu

COVID-19 Salgınında Hidroksiklorokin ve Klorokin Kullanımıyla İlgili Her Klinisyenin Bilmesi Gerekenler

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

Özet: COVID-19 salgınına karşı etkin tedavi bulma çabaları, bağışıklık sistemi hastalıklarının tedavisinde çoğunlukla romatologlar ve dermatologlar tarafından kullanılan iki ilacı gündeme getirmiştir. Zayıf kontrollü ya da kontrolsüz küçük klinik çalışmalarda antimalaryal ilaçlardan hidroksiklorokin (HCQ) ve klorokin (CQ) korona virüse bağlı gelişen ağır solunum yetmezliği sendromuna (SARS-CoV-2) karşı in vitro antiviral etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Olağanüstü bir dönem olmasaydı bu sonuçlar ancak hipotez sayılabilirdi. Başkan Trump 21 Mart 2020 tarihli tweetinde HCQ ve azitromisin kombinasyonunun tıp tarihinde çığır açacak gerçek bir şans olduğunu paylaşmış bu açıklamanın hemen ardından ilaç kullanımı artarak 24 saat içinde eczane ilaç stokları tükenmeye başlamıştır. Bu yazı, COVID-19'a yakalanmış hastalar kadar bağışıklık sistemi etkileyen durumlardan Sistemik Lupus Eritamatozis (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) hastalarına da zarar vermemek adına klinik kararda yol gösterici olmak amacıyla kaleme alınmıştır.

COVID-19 hastalığında HCQ ve CQ kullanımını destekleyen veriler kısıtlıdır ve kesin sonuç yoktur. Bu ilaçlar korona ve influenza da dâhil pek çok virüse karşı in vitro aktivite göstermiştir, ancak geçmişte influenza hastaları ile yapılan randomize bir çalışma negatif sonuçlanmıştır. COVID-19 ile ilgili Fransa'da yapılan randomize olmayan küçük bir çalışmada (Annals of Internal Medicine'de tartışıldı) bu ilaçların yararı gösterilmiştir, ancak çalışma kontrol grubu bulunmaması gibi ciddi metodolojik hatalar taşımaktadır. Çinde yapılan randomize küçük bir çalışmada ise bu ilaçların hafif orta hastalıkta iyileşme oranları arasında fark yaratmadığı gösterilmiştir. Bunun yanında ilaçla ilgili olumsuz bildirimler de vardır, en az 1 ölümün akvaryum temizleyicisini, içindeki CQ'dan dolayı içen bir kişiden kaynaklandığı bildirilmiştir. İlaçlar kritik hastalarda ventriküler aritmiler, QT uzaması ya da diğer kardiyak toksisitelere neden olabilmektedir. Bu ciddi potansiyel yan etkiler göz önüne alındığında aceleci ve uygunsuz literatür değerlendirmeleri zarar verebilir. Bu kriz zamanında klinisyen ve araştırmacının etik yükümlülüğü, hangi hastada ve ne zaman antimalaryal ilaçların faydalı olacağını açıklığa kavuşturabilecek iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmalara hasta yönlendirmektir. Bu nedenle başlanan 10 çalışma devam etmektedir, haftalar içinde de bilgileri gelecektir. COVID-19 için antimalaryal ilaçların kullanımını destekleyen veriler belirsizken bu ilaçların bağışıklık sistemi hastalıklarının tedavisinde yararı kesindir. Örneğin SLE tedavisinde hidroksiklorokin eklem ağrısı, döküntü ve trombotik olayları azaltmakta, yaşam süresini uzatmaktadır.

Önemli bir nokta ise HCQ'nun kesilmesinin hastalığın alevlenmesine neden olması ve lupus nefriti gibi yaşamı tehdit eden sonuçlara varmasıdır. Hidroksiklorokin temini ile ilgili mevcut sıkıntılar hastaları ve romatologları telaşlandırmıştır. Ülke genelinde ilaç tedarikinde sorun yaşayan hastalar bildirilmeye başlanmıştır. İlaça ulaşma kısıtlılığının yakın vadede devam edebileceği göz önüne alındığında; üreticilerin, klinisyenlerin, eczanelerin, sağlık sistemlerinin ve hükümetlerin COVID-19 salgınında antimalaryal ilaçların uygun şekilde kullanıldığını agresif bir şekilde koordine etmesi gerekmektedir. Birincisi COVID-19 tedavisi, profilaksisi ve kullanılacak doz ile ilgili sorulara yanıt bulacak çalışmalara öncelik verilmelidir. İkincisi SLE ve diğer romatizmal hastalıkların tedavisinin kesintiye uğraması önlenmelidir, çünkü tedavide gecikmeler alevlenmelere neden olabileceği gibi zaten sağlık harcamalarının arttığı bu dönemde kaynakları daha çok dar boğaza sokacaktır. Üçüncüsü yükümlülüğü olan herkes COVID-19'lu hastalara sunulan tedavinin anlamlı olup olmadığını görmek için kanıtların hızla değiştiği bu dönemde birlikte çalışmalıdır. Dördüncüsü yanıltıcı ifadeler veya asparagas makaleler de dahil olmak üzere yanlış bilgileri engellemek için mevcut verilerin uygun yorumlarını yansıtan açık mesajlar verilmelidir. Son olarak sağlık çalışanlarının daha maruziyet olmadan korunma profilaksisi için antimalaryal ilaçları reçete ederek kaynakları tüketmemeleri konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Sağlık çalışanları tarafından kendileri, aileleri, arkadaşları için ilaç stoklama zaten yapılmaktadır, ancak hükümet ve eczaneler birliği tarafından HCQ'nun aşırı kullanımını önlemek için katı politikalar uygulanmaya başlanmıştır. Bu arada da üreticiler ilaç üretimini arttırmak adına kritik taahhütlerde bulunmuşlardır. HCQ teminini sağlama almak için SLE ya da RA hastalarına verilebilecek tavsiye ilacın farmokinetiğinden gelmektedir. HCQ'nun uzun süreli kullanımıyla tepe plazma düzeyine her ilaç alınından 3-4 saat sonra çıkılır ve 40-50 günlük terminal yarılanma ömrü vardır. Uzun yarılanma ömrü tedavide 1-2 haftayı aşmayan molaların önemi olmadığı anlamına gelmektedir. Düşük HCQ plazma konsantrasyonun daha fazla SLE hastalığı aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalardan yola çıkılarak uzun tedavi gecikmeleri hastaları alevlenme riskine sokmaktadır. İlaç bırakılmasından en erken

2 hafta sonra SLE alevlenme insidansının arttığı iyi tasarlanmış bir çalışmada gösterilmiştir. Hastalar mevcut ilaç dozlarını yarıya düşerek ilaç tedarik sürelerini uzatabilirler mi diye merak etmektedirler. Çalışmalar 5mg/kg gibi standart dozlarda başladığında dahi HCQ'nun plazma konsantrasyonunun değişkenlik gösterdiğini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak; HCQ'ya ulaşamayacak romatoloji hastaları için yaklaşmakta olan halk sağlığı krizi korku yaratmaktadır. Bu hasarı hafifletecek zaman hala vardır. Klinisyenler COVID-19 hastalığında HCQ ve CQ kullanımına dair güncel verilerin gücünü takip ederek kendilerini eğitmeliler. Destekleyecek veri henüz yokken COVID-19 profilaksisi için HCQ ve CQ'nun yanlış kullanımından kaçınmalılar. Kamu figürleri ispatlanmamış tanıtımlar yapmaktan uzak durmalı, bunun yerine yan etkiler de dâhil deneysel çalışmalarda karşılaşılan belirsizlikler hakkında açık olmalılar. Potansiyel tedavileri değerlendirmek için iyi tasarlanmış klinik çalışmalar yapılmalıdır. Bu arada HCQ'nun romatizma hastalarının sağlığını iyileştirdiğine dair yüksek kanıt düzeyi olduğu unutulmamalı ve onlara zarar vermekten kaçınılmalıdır.

Yazdany J, Kim AH. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. Ann Intern Med. 2020;[Epub ahead of print 31 March 2020]. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-1334>

New York Eyaletinde COVID-19 Hastalarında Hidroksiklorokin veya Azitromisin ile Tedavinin Hastane İçi Ölümle İlişkisi

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

Özet: Azitromisin ile birlikte veya tek başına hidroksiklorokin (HQ), COVID-19 hastaları için olası bir terapötik ajan olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, etkinlik ve ilaç ilişkili advers olaylar hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Mevcut kanıtlara dayanarak, ABD Gıda ve İlaç İdaresi, klinik çalışmaların mevcut olmadığı veya mümkün olmadığı durumlarda hastaneye yatırılan hastalarda hidroksiklorokin ve klorokin kullanımına izin vermiştir.

Bu çalışmanın amacı COVID-19 tanısıyla hastanede yatan hastalarda hidroksiklorokin ve azitromisin kullanılma şeklinin ve bu ilaçların mortalite ve olası advers olaylarla ilişkisinin araştırılmasıdır. 15-28 Mart 2020 tarihleri arasında New York Şehri (NYC) metropol bölgesindeki hastanelere başvuran laboratuvar tanı COVID-19 hastalarından rastgele seçilenler çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar hastaneye göre tabakalandırılmış rastgele örnekleme ile seçilmiştir ve her hastaneden kayıtları talep edilmiştir. Sonuçta 1438 hasta dahil edilmiştir. Hastalar hastaneye yatış sırasında herhangi bir zamanda alınan tedavilere göre 4 gruba ayrılmıştır: 1) HQ+azitromisin, 2) sadece HQ, 3) sadece azitromisin ve 4) hiçbir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası hastane için ölüm olarak belirlenirken kardiyak arrest ve anormal EKG bulguları ikincil sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Başlangıçta örneklem büyüklüğü 150 olarak tahmin edilmiştir. Son takip günü olarak 24 Nisan 2020 belirlenmiştir.

1438 hastanın 735 (%51,1) HQ+azitromisin, 271 (%18,8) sadece HQ, 211 (%14,7) sadece azitromisin almışken ve 221 (%15,4) her iki ilacı da almamıştır. Ortanca hasta yaşı 4 grupta benzer saptanmıştır [HQ+azitromisin, 61,4 yıl; sadece HQ, 65,5 yıl; sadece azitromisin ve hiçbir 64,0 yıl (p=0,35)]. Tedavi gruplarındaki hastalar hiçbir ilacı almayanlara göre daha ağır klinik ile başvurmuşlardır. COVID-19 tanısının zamanlamasında farklılık saptanmamıştır. Üç sonlanım noktasının ve hasta özelliklerinin iki değişkenli analizinde 65 yaş ve üstü olmak, kanser öyküsü, böbrek hastalığı, kardiyovasküler durumlar, diyabet, grafide anormal bulgular, %90'nın altında oksijen saturasyonu, düşük kan basıncı, artmış kreatinin ve AST sonlanım noktalarıyla ilişkili bulunmuştur. Son analiz esnasında 45 (%3,1) hasta hala hastanede tedavi almaktaymış. Tüm gruplardaki hastaların %56,1'i başvurudan sonraki 1 gün içinde yoğun bakıma alınmıştır. HQ+azitromisin (%30,7) ve sadece HQ (%19,2) alan hastalarda daha fazla yoğun bakım yatışı izlenmiştir. Benzer şekilde, HQ+azitromisin (%27,1) ve sadece HQ (%18,8) alan hastalarda mekanik ventilasyon oranı daha yüksek izlenmiştir. Genel hastane içi mortalite %20,3 (% 95 CI, %18,2-%22,4) olarak saptanmıştır. Düzeltilmemiş analizlerde, gruplar arasında hastane içi ölüm oranlarında anlamlı farklılıklar saptanmıştır [HQ+azitromisin (n=189, %25,7 [%95 CI, %22,3 -%28,9]), sadece HQ (n=54, %19,9 [%95CI, 15.2%-24.7%]), sadece azitromisin (n=21, % 10.0 [% 95 CI,% 5.9 -% 14.0]) ve hiçbir ilaç (n=28, % 12.7 [% 95 CI,% 8.3 -%17.1]) p<0,001]. Düzeltilmiş analizde hastane içi ölüm oranlarında gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Tüm gruplarda en sık bildirilen advers olay anormal EKG bulguları olmuştur. HQ+azitromisin ve sadece HQ gruplarında daha sık rastlanmıştır ancak lojistik regresyon analizinde gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. HQ+azitromisin alan hastaların daha büyük bir bölümünde kardiyak arrest gözlenmiştir (%15,5). Karşılaştırma olarak hiçbir ilaç almayanlara göre düzeltilmiş modellerde, HQ+azitromisin alan hastalarda kardiyak arrest daha olası bulunmuştur (düzeltilmiş OR, 2,13 [% 95 CI, 1.12-4.05]; E-değeri = 1.31).

Sonuç olarak, bu çalışmada, COVID-19 için hızla artan hastaneye yatışlar sırasında, hastaların %70'i tek başına veya azitromisin ile HQ almıştır. Azitromisin ile veya azitromisin olmadan HQ alan hastalar ile hiçbir ilaç almayan hastalar arasında hastane içi mortalite açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. Published online May 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630 <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766117>

Hipertansiyonu Olan ve COVID-19 Nedeniyle Yatarak Tedavi Gören Hastalarda Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri ve Anjiyotensin II Reseptör Blokerlerinin Mortalite ile İlişkisi

Özetleyen: Araş. Gör. Dr. Ümran Özden Sertçelik (TTD Erken Kariyer Grubu Üyesi) Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ABD, Ankara

Özet: COVID-19 tanısı alan HT hastalarında COVID-19'a bağlı mortalite riskinde artış olabileceği düşünülmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAS) inhibe edici ajanların bir parçasıdır ve hipertansiyonu bulunan bir çok hastada, tedavinin ilk basamak ilaçları olarak kullanılmaktadır. Hayvan çalışmalarında; ACEI ve ARB'lerin kullandığı hücresele reseptör ile SARS-CoV-2'nin kullandığı hücre girişi reseptörünün aynı olduğu ve bu reseptörün (ACE2) ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. ACEI/ARB ilaçlarının; ACE2'nin down regülasyonu yoluyla RAS hiperaktivasyonunu bloke ederek akut akciğer hasarı ve ARDS riskini azaltabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, COVID-19 nedeniyle hastanede tedavi alan hastalarda; hipertansiyon tanısıyla ACEI/ARB kullanımının COVID-19 mortalitesi ile ilişkisi araştırılmıştır. Çin'in Hubei eyaletinde yer alan 9 merkezde, 31 Aralık 2019-20 Şubat 2020 tarihleri arasında hastanede tedavi başlanan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; COVID-19 tanısı Çin kılavuzlarına göre doğrulanan, 18-74 yaşları arasında olan hastalardır. Hipertansiyon tanısı sistolik kan basıncı (SBP) ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı (DBP) ≥ 90 mmHg birlikteliğinin dokümanite edildiği hastalarda kabul edilmiştir. Çalışmadan dışlama kriterleri; tıbbi kayıtların eksik olması (örn. başka hastaneye nakil), hamilelik, mortalitesi yüksek olan hastalıkların eşlik etmesi (akut miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom), dekompanse veya son dönem organ yetmezliği bulunması (dekompanse siroz, dekompanse kronik böbrek yetmezliği veya ciddi konjestif kalp yetmezliği), AIDS, lösemi ve herhangi bir malignite olarak belirlenmiştir.

Verileri incelenen 3611 hastanın 181'i çalışmadan dışlanarak 3430 hasta analiz edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (semptomlar, vital bulgular), ek hastalıklar, laboratuvar verileri (CBC, CRP, prokalsitonin, D-dimer, KCFT-BFT, K, LDL-c, SaO₂ ve kan şekeri), radyolojik özellikler, uygulanan tedaviler ve takip sonuçları kaydedilmiştir. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 3430 hastanın 1128'i hipertansif, 2302'si normotansiftir. Hipertansiyon ve COVID-19 olan 1128 katılımcıdan 188'i ACEI / ARB grubu ilaç kullanırken 940'ı non-ACEI/ARB grubu tedavi almaktadır. ACEI /ARB grubunun ortalanca yaşı 64 (55-68) ve % 53,2'si erkek iken; non-ACEI/ARB grubunun ortalanca yaşı 64 (57-69) ve % 53,5'i erkektir. Hipertansiyon hastalarından non-ACEI/ARB kullananlarda, ACEI/ARB grubuna kıyasla; başvuru sırasında ateş, dispne ve bilateral akciğer lezyonu (% 88,8 ve %84,4, sırasıyla) prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Kan basıncındaki değişiklikler, 28 günlük takip süresince her iki tedavi grubunda benzerdir. Hastalara verilen tedaviler incelendiğinde; antiviral ve lipit düşürücü tedavilerin ACEI/ARB grubunda (% 88,8), non-ACEI/ARB grubuna (%81,7) göre daha sık kullanıldığı görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite 1128 hastanın 99'unda gelişmiştir. ACEI/ARB grubunun mortalitesi oranı non-ACEI / ARB grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (%3,7 ve %9,8 P=0,01). Yaş, cinsiyet, komorbiditeler ve tedavi faktörleri düzeltildikten sonra da ACEI/ARB grubunun, non-ACEI/ARB grubuna göre mortalitesinin daha düşük olduğu bulunmuştur (HR= 0,42, % 95 GA= 0,19-0,92; P=0,03). Septik şok ve DIC insidansının ACEI/ARB grubunda non-ACEI/ARB gruba göre daha düşük olduğu (%3,2 ve %8, sırasıyla P= 0,03) saptanmıştır (Figür 1). Normotansif gruptaki hastalarla hipertansiyonu olan hastalar karşılaştırıldığında; hipertansif grupta dispne, komorbidite ve daha yüksek laboratuvar değerlerinin (CRP, Prokalsitonin, ALT, AST, kreatinin, d-dimer) görüldüğü, hastanede daha yoğun tedaviler aldıkları bildirilmiştir. 28 günlük takip sürecinde hipertansiyonu olan hastalardaki tüm nedenlere bağlı mortalite ve multi-organ hasarı normotansif gruptaki hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür (HR=1,41; % 95 CI=1,03-1,94; P = 0,03) (Figür 2).

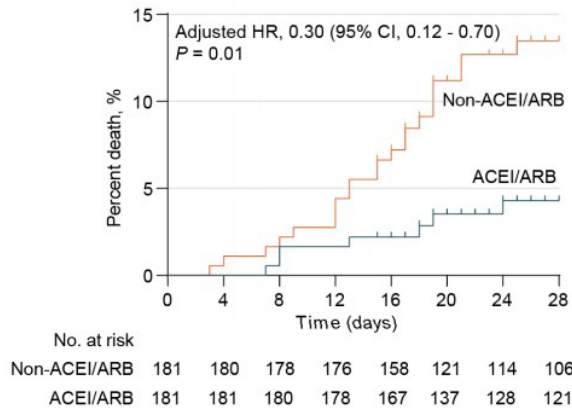
Bu çalışmada, tüm nedenli mortalite incelenmiş olsa da, hastanede ACEI/ARB kullanımının COVID-19'da mortalite artışı ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda SARS ve MERS hastalarında hipertansiyonun mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir. Aynı şekilde COVID-19 ve hipertansiyon birlikteliğinin de normotansif hastalara göre artmış mortalite riski oluşturduğu bulunmuştur. RAS sisteminin aşırı aktivasyonu, inflamatuvar yanıtı ve sitokin fırtınasını tetikleyerek NADH/NADPH oksidaz sistemini uyararak hücre kasılmasına ve vazokonstriksiyona yol açar. Bu durumun, COVID-19 ile ilişkili akciğer hasarının ilerlemesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Amerikan Kalp Derneği (AHA), Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) ve diğer kardiyoloji dernekleri tarafından, daha önceden başlanan antihipertansif ilaçların (ACEI veya ARB) salgın döneminde kullanılmaya devam

edilmesi önerilmiştir. ACEI/ARB'nin mikrovasküler komplikasyonlar üzerindeki olumlu etkisi; renal ve kardiyovasküler morbiditeyi azaltır. Belirtilen limitasyonlar; çalışmanın retrospektif dizaynı, hasta popülasyonunun tek bölgeden seçilmiş olması, örneklem büyüklüğünün yetersiz olması (ACEI / ARB kullanan hasta sayısının az olması); ACEI ve ARB arasında farklı mekanizma ve etkilerin belirlenememesi, her hastada tüm parametrelerin mevcut olmaması ve verilen tedavilerin tam olarak kaydedilmemiş olabileceğidir.

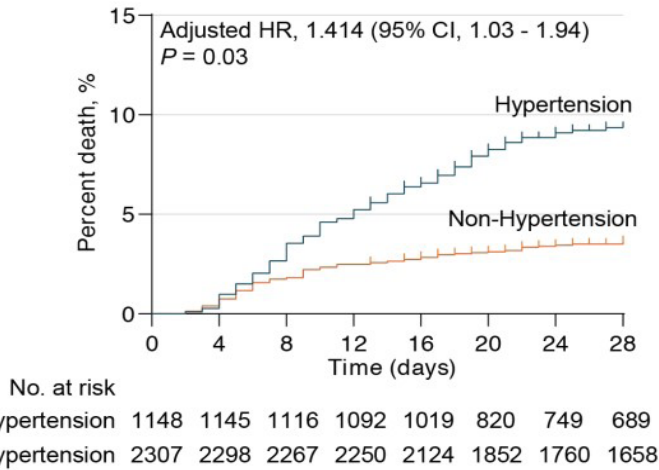
Sonuç olarak; COVID-19 ile hastaneye yatırılan hipertansiyon hastalarındaki tüm nedenli mortalite; ACEI/ARB kullananlarda ACEI/ARB kullanmayanlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. ACEI/ARB ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için etnik ve coğrafi olarak farklı gruplarda büyük ölçekli prospektif kohort çalışmaları ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Zhang P, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19 *Circ Res.* 2020 Apr 17. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>



Figür 1: Hipertansiyon tanısı olan hastalarda yatışta ACEI / ARB kullanan ve kullanmayan hastalar için çizilen 28 günlük mortalite için çizilen Kaplan-Meier eğrisi



Figür 2: Hipertansiyon tanısı (tıbbi özgeçmişe dayalı) olan ve olmayan hastalarda 28 günlük mortalite için çizilen Kaplan-Meier eğrisi

Tütün Kullanımı SARS-CoV-2 Reseptörü Olan Akciğer ACE2 Geninin Ekspresyonunu Arttırır

Özetleyen: Dr. Dilek Karadoğan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu)
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD.

Özet: SARS virüsleri deneysel olarak doğrulanmış SARS-CoV-2'nin tek reseptörü olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2)'yi kullanarak solunum yolunu etkilemekte ve akut solunumsal yanıtı neden olmaktadır. SARS CoV-2 enfeksiyonu da virüsün yüzeyinde bulunan ve hücre içine girmeye yarayan spike proteinlerini aktive etmektedir. Spike proteinlerini hazırlayan en iyi adaylar konakçının Furin ve TMPRSS2 adlı iki hücre enzimidir. Şu anki ciddi global acil durumdur, sigara gibi potansiyel risk faktörlerini tanımlamak efektif önlem ve tedavi için zorunludur. Bu orijinal araştırmada ; sigara ile akciğer dokusunda ACE2, Furin ve TMPRSS2 gen ekspresyonu arasındaki ilişkiyi incelemek için kapsamlı bir dizi transkriptomik veri seti değerlendirilmiştir. İki veri seti akciğer adenokarsinomlu hastalardan alınmış normal akciğer dokuları kullanılarak oluşturulmuştur Sağlıklı küçük havayolu epitel (KHE) örnekleri (n:230), (n:116) ve (n:24) ve bir büyük havayolu epitel (BHE) örneklerindeki (n:104) gen ekspresyonunun üç polietnik mikrodizin veri seti de çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca, Kafkas hastalardan (n:438) elde edilmiş sağlıklı ve KOAH'lı, aktif içicilerin KHE örneklerini (n:26), aktif ve eski içicilerden bronş epitel örneklerini (n:238) ve akciğer kanseri operasyonu yapılmış akciğer örneklerini içeren üç mikrodizin veri seti de analiz edilmiştir. RNA-dizi veri seti Illumina HiSeq platformunda oluşturulmuş ve mikrodizin veri setleri Affymetrix dizi ile oluşturulmuştur. Tüm veriler yeniden tanımlanmış (kimlik bilgilerinden arındırılmıştır) ve orijinal çalışmalarda çalışma onayı belirtilmiştir. Total 1286 dizi sonucu değerlendirilmiştir. Sigara içme durumu hastaların kendi beyanlarına göre; hiç içmemiş, eski içici ve aktif içici olarak tanımlanmıştır. Bağlantı testleri için log2 ile lineer bir model kullanılmıştır; ACE2, Furin veya TMPRSS2 gen ekspresyonu bağımlı değişkenler olarak sigara veya KOAH durumu bağımsız değişkenler olarak incelenmiştir. Meta-analiz de yapılmıştır. Yaş ve cinsiyet ortak değişken olarak dahil edilmiştir. ACE2 ve Furin ekspresyonu ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da, bazı veri setlerinde TMPRSS2 ekspresyonu ile yaş arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bir tek hücre RNA-dizi veri seti de analiz edilmiştir. Bu çalışmada, 6 hiç sigara içmemiş ve 6 aktif içiciden bronş epitel hücreleri, tek ALCAM+ epitel hücreleri ve CD45+ beyaz kan hücreleri incelenmiştir.

Tüm veri setlerinde doku alt grubu veya KOAH durumuna bakılmaksızın sigara içme öyküsü olanlarda hiç içmemişlere göre pulmoner ACE2 gen ekspresyonunda artış izlenmiştir. Meta-analiz sürekli sigara içmenin pulmoner ACE2 ekspresyonunu %25 arttırdığını göstermiştir. Benzer şekilde, meta analizde sigara içme durumunun (hiç, aktif, eski) da ACE2'nin pulmoner ekspresyonu ile belirgin ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ACE2'nin pulmoner ekspresyonuna sigaranın belirgin etkisinin olduğunun saptanması, viral bağlanma ve SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin sigara içenlerin akciğerlerine girişinde artmış risk oluşturduğunu destekleyebilecek niteliktedir. Furin da ayrıca sigara ile upregüle olmuştur, ancak ACE2 ye göre daha düşük orandadır. Akciğerde TMPRSS2 gen ekspresyonu sigara ile ilişkili değildir. İlâveten KOAH'ın gen ekspresyonuna etkisini de incelemişlerdir. Sigara içme durumu ile veriler tekrar düzenlendiğinde, KOAH hastalarında daha yüksek ACE2 seviyeleri olduğu izlenmiştir, ancak veri setleri boyunca sonuçların uyumlu olmadığı görülmüştür. IUCPQ verisinde ACE2 ekspresyonunun KOAH hastalarında upregüle olduğu (p=0.0006), ancak sigara içme durumu göz önüne alınarak veriler tekrar değerlendirildiğinde etkinin azaldığı görülmüştür (p=0.03). Sigaranın Clara hücrelerinde azalma ve goblet hücre hiperplazi yaparak bronş epitel hücrelerinde remodelling oluşturduğu görülmüştür. ACE2 geni esas olarak sigara içenlerde goblet hücrelerinden, hiç içmeyenlerde ise Clara hücrelerinden eksprese edilir. Bu bulgu, en yüksek ACE2 ekspresyonun tip 2 alveoler hücrelerden (Clara hücrelerinden gelişen) ve subsegmental bronş dallarındaki sekretuar tip hücrelerden olduğunu gösteren yeni bir çalışma ile örtüşmektedir. Bu sonuçlar sigara içenlerin enfeksiyon duyarlılığında, hastalık ciddiyetinde ve tedavi sonuçlarında değişikliklere neden olabilecek ACE2 ekspresyon profillerine göre COVID-19 enfeksiyonu komplikasyonlarına sahip olabileceklerini göstermektedir.

Sonuç olarak; tütün-ilişkili pulmoner ACE2 ekspresyonunda upregülasyonun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir. Sigaranın etkisinin enfeksiyon duyarlılığına ve klinik bulgulara etki derecesi de bilinmemektedir ve ileri çalışmalara gereksinim vardır. Kısıtlı bilgiye rağmen bu çalışma, sigara içmenin ACE2 ekspresyonunu etkileyerek COVID-19 için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

CaiG, BosséY, XiaoF, etal. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 24. doi: 10.1164/rccm.202003-0693LE. <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202003-0693LE>

COVID-19 için Farmakolojik Tedavilerin Gözden Geçirilmesi

Özetleyen: Dr. Öğretim Üyesi Pınar Yıldız Gülhan (TTD Erken Kariyer Görev Grubu ve KASGG Üyesi)

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: Günümüzde COVID-19 hastalarında klinik sonuçları iyileştiren bir randomize klinik çalışma (RCT) veya profilaktik tedaviyi destekleyen herhangi bir klinik araştırma verisi yoktur. COVID-19 ile ilgili 300'den fazla klinik tedavi çalışması devam etmektedir. Bu makalede, COVID-19 için yeniden tasarlanan veya deneysel olarak önerilen mevcut kanıtlar özetlenmiştir. 25 Mart 2020'ye kadar yayınlanmış olan İngilizce makaleleri tanımlamak için PubMed kullanılarak bir literatür incelemesi yapılmıştır. Koronavirüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV ve COVID-19, tedavi ve farmakoloji ile kombinasyon halinde tanınmış ve taramada toplam 1315 makale bulunmuştur. ClinicalTrials.gov üzerinde 2 Nisan 2020 tarihinde 'COVID' veya 'coronavirus' veya 'SARS-COV-2' terimleri ile tarama yapılmış; 291'i COVID-19 spesifik olmak üzere, 351 aktif çalışma olduğu saptanmıştır. 291 çalışma ile 351 devam eden çalışma saptanmıştır.

Klorokin ve Hidroksiklorokin: Klorokin ve hidroksiklorokin; proteolitik süreci, endozomal asidifikasyonu, konak reseptörlerinin glikozilasyonu önleyerek hücrelere virüs girişini engeller. Bu ajanlar ayrıca sitokin üretiminin zayıflatılması ve konakçı hücrelerde otofaji ve lizozomal aktivitenin inhibisyonu yoluyla immünomodülatör etkilere sahiptir. Şu anda, COVID-19 tedavisindeki rollerini inceleyen hem klorokin hem de hidroksiklorokin için birçok RCT'si vardır. Sağlık çalışanlarında klorokin profilaksisi (NCT04303507) ve yüksek riskli maruziyetlerden sonra (NCT04308668) profilaksi için hidroksiklorokin çalışmaları planlanmakta veya kayıt altına alınmaktadır. Klorokin ve hidroksiklorokin, SLE ve sıtma hastalarındaki fayda gösterdiği gibi nispeten iyi tolere edilmektedir. Bununla birlikte, her iki ajan da QTc uzaması, hipoglisemi, nöropsikiyatrik etkiler ve retinopati dâhil olmak üzere nadir ve ciddi yan etkilere (< % 10) neden olabilir.

Lopinavir / Ritonavir ve Diğer Antiretroviraller: HIV tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı bir oral kombinasyon ajanı olan Lopinavir/ritonavir, 3-kimotripsin benzeri proteaz inhibisyonu yoluyla diğer yeni koronavirüslere karşı in vitro aktivite göstermiştir. Lopinavir / ritonavir için yayınlanmış olan SARS-CoV-2 in vitro verisi yoktur. Lopinavir / ritonavir bulantı, diyare (%28'e kadar) ve hepatotoksisite (%2-10) gibi gastrointestinal yan etkilere neden olur. COVID-19 hastalarında, bu yan etkiler kombinasyon tedavileri veya viral enfeksiyon ile şiddetlenebilir, çünkü hastaların yaklaşık % 20 ila % 30'unda başvuru sırasında transaminazlar yüksektir. Son zamanlarda yapılan bir RCT, lopinavir / ritonavir hastalarının yaklaşık % 50'sinde yan etki geliştiğini, hastaların % 14'ünün gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığını bildirmiştir. In vitro modellerde, SARS-CoV-2'ye karşı darunavirin aktivitesi gösterilmiştir. Bu ilaçlar ile ilgili insanlar üzerinde yapılan COVID-19 çalışması yoktur, ancak Çin'de bir darunavir / kobisistat RCT devam etmektedir.

Ribavirin: Bir guanin analogu olan ribavirin, viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe eder. SARS tedavisi için ribavirin ile ilgili gözden geçirilen 30 çalışmanın 26'sında olumsuz sonuçlar ortaya koymuş ve 4 çalışma, hematolojik ve karaciğer toksisitesi de dâhil olmak üzere olası zararlı etki göstermiştir.

Diğer Antiviraller: İnfluenza tedavisi için onaylanmış bir nöraminidaz inhibitörü olan Oseltamivir'in SARS-CoV-2'ye karşı kanıtlanmış in vitro aktivitesi yoktur. Çin'de COVID-19 salgını piki influenza mevsiminde meydana geldiği için hastaların büyük bir kısmı SARS-CoV-2'nin keşfine kadar ampirik oseltamivir tedavisi almıştır. İnfluenza dışlanırsa, bu ajanın COVID-19 tedavisinde hiçbir rolü yoktur. Umifenovir (aynı zamanda Arbidol olarak da bilinir), S proteini/ACE2 etkileşimini hedefleyen ve viral zarfın membran füzyonunu inhibe eden benzersiz bir etki mekanizmasına sahip, daha umut verici yeneden tasarlanmış bir antiviral ajandır. Ajan şu anda Rusya ve Çin'de influenza tedavisi ve profilaksisi için onaylanmıştır ve SARS'a karşı aktivite gösteren in vitro verilere dayanarak COVID-19'un tedavisi için artan bir ilgi görmektedir. Nitazoksanit, camostat mesilat, İnterferon- α ve -beta diğer çalışılan ajanlardır.

Remdesivir: Aktif bir C-adenosin nükleosid trifosfat analoguna metabolizmaya uğrayan bir monofosfat ön ilacıdır. Remdesivir'in ilk klinik kullanımı Ebola tedavisi içindir, bununla birlikte, COVID-19 için remdesivir kullanımını açıklayan başarılı vaka bildirimleri vardır. Hafif ila orta veya şiddetli COVID-19 (NCT04292899, NCT04292730, NCT04257656, NCT04252664, NCT04280705) hastalarında remdesivirin güvenliğini ve antiviral aktivitesini değerlendirmek için klinik çalışmalar devam etmektedir. (Bu çalışma yayınlandığı dönemde FDA onayı almamıştır).

Favipiravir: Bir purin nükleotid analogu olan, favipiravir ribofuranosil-5p-trifosfatın bir ön ilacıdır. Aktif madde, viral replikasyonu durduran RNA polimerazı inhibe eder. COVID-19 için favipiravir kullanımını destekleyen sınırlı klinik deneyim bildirilmiştir. Prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada, orta ve şiddetli COVID-19 enfeksiyonlarının tedavisi için favipiravir (n=120) Arbidol (n=120) ile karşılaştırılmış ve orta derecede enfeksiyonu olan hastalarda 7. günde klinik iyileşme farklılıkları gözlenmiştir (%71,4 favipiravir ve %55,9 Arbidol, P=0,019). Şiddetli veya şiddetli ve orta (kombine) kollarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Yardımcı Tedaviler

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin kullanımının mantığı, akciğerlerdeki konakçı inflamatuvar yanıtları azaltmaktır. Potansiyel zararları ve kanıtlanmış faydası bulunmadığı için, kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi veya refrakter şok gibi eşlik eden zorlayıcı bir gösterge olmadığı sürece, kortikosteroidlerin COVID-19'lu hastalarda rutin kullanımlarına karşı (bir RCT dışında) dikkatli olunması önerilmiştir.

Antisitokin veya İmmünomodülatör Ajanlar: Akciğerlerde ve diğer organlarda sitokin salınımı veya "sitokin fırtınası"nın neden olduğu önemli organ hasarının alta yatan patofizyolojisi nedeniyle kullanılmışlardır. Bir monoklonal antikor IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumab, kimerik antijen reseptörü T hücreleri tedavisinden sonra RA ve sitokin salım sendromunu tedavi etmek için FDA onaylıdır. Çin'de şiddetli pnömonisi olan COVID-19 hastalarında tek başına veya kombinasyon halinde tocilizumab kullanımı ile ilgili birkaç RCT devam etmektedir (NCT04310228, ChiCTR200002976) ve ilaç Çin ulusal tedavi kılavuzlarına dahil edilmiştir. Çok merkezli, çift kör, faz 2/3 çalışmasında, RA için onaylanmış başka bir IL-6 reseptör antagonisti olan Sarilumab'ın, şiddetli COVID-19 (NCT04315298) ile yatan hastalardaki etkinliği araştırılmaktadır.

Diğer monoklonal antikor ya da bağışıklık düzenleyici maddeler, bevasizumab (anti-vasküler endotelial büyüme faktörü ilaç tedavisi de dâhil NCT04275414) fingolimod (çoklu skleroz için onaylanmış immünomodülatör, NCT04280588) ve eculizumab (antikor inhibe edici terminal tamamlayıcısı NCT04288713) ilaçları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

İmmünoglobulin Tedavisi: COVID-19 için bir başka potansiyel yardımcı tedavi, iyileşen plazma veya hiperimmün immünoglobulinlerin kullanılmasıdır. Bu tedavinin mantığı, geri kazanılmış hastalardan alınan antikorların viral klirenste yardımcı olabilemesidir.

Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.6019. doi:10.1001/jama.2020.6019. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>

COVID-19
ve
Kritik Hasta Yönetimi

COVID-19 Pnömonisi: Farklı Fenotiplere Farklı Tedaviler

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

Özet: Yakın zamanda Surviving Sepsis Campaign paneli, COVID pnömonisi olan hastaların yoğun bakımda diğer solunum yetmezliği olan hastalar gibi takip edilmesini önerdi. Birçok büyük merkezde, yoğun bakımda izlenen COVID-19 hastalarında ağır ARDS'den farklı olarak ciddi solunum yetmezliğine rağmen kompliyansın korunabildiği gözlemlendi. SARS-CoV-2'ye bağlı ciddi solunum yetmezliği gelişen bu hastalar farklı fenotiplerle karşımıza çıkmaktadır (sessiz hipoksemi/dispneik, NO'ya yanıt veren/vermeyen, derin hipokapnik/normo-hiperkapnik, pron pozisyona yanıt veren/vermeyen şeklinde). COVID-19 hasta izlemi yapan uzmanların ortak görüşüne göre, hastalarda başvuru anındaki klinik farklılık nedenleri temelde 3 tanedir: 1) Enfeksiyonun ciddiyeti, konak immün yanıtı ve konağın komorbiditeleri, 2) hastanın hipoksemiye karşı solunumsal yanıtı, 3) hastalığın başlangıcı ile hastanede gözlem arasında geçen süre. Yazarlar tarafından bu üç özelliğe göre 2 fenotip tanımlanmıştır: L fenotipi ve H fenotipi. L ve H fenotipi en iyi bilgisayarlı tomografi ile ayırt edilebilir. L fenotipi: düşük elastans (yüksek kompliyans), düşük ventilasyon perfüzyon oranı, düşük akciğer ağırlığı olarak tanımlanır. L fenotipi bir süre aynı kaldıktan sonra iyileşebilir veya kötüleşebilir. Spontan solunum sırasında tidal volüm artarak intratorasik negatif basınç daha negatif olur. Eşlik eden inflamasyonla birlikte damar geçirgenliği artar ve alveolar ödem gelişir. Bu durum hastanın kendi kendine geliştirdiği akciğer hasarı (P-SILI) olarak adlandırılmaktadır. Akciğer ağırlığı giderek artar, atelektazi alanları gelişir, kompliyans zamanla düşer ve L fenotipi H fenotipine dönüşür. H fenotipi: yüksek elastans (düşük kompliyans), yüksek sağ-sol şant ve yüksek akciğer ağırlığı olarak tanımlanmaktadır. H fenotipi ağır ARDS'ye daha çok benzemektedir. Aşağıdaki şekilde L fenotipi (şekil a) ile başvuran bir hastanın 7 günlük noninvaziv destek sonrası H fenotipine dönüşümü (şekil b) gösterilmektedir.

Solunumsal tedavi: Yazarlar bu iki fenotipin solunumsal tedavisinin farklı olması gerektiğini belirtmektedir. Önerilen tedavi seçenekleri şu şekildedir:

- 1) Nefes darlığı yoksa L fenotipinin yüksek oksijene yanıtı iyi olabilir.
- 2) L fenotipine dispne eşlik ediyorsa yüksek akım oksijen sistemi veya noninvaziv mekanik ventilasyon kullanılabilir. Bu noktada hastanın solunum iş yükü, klinik olarak solunum çabası iyi değerlendirilmelidir, bunun için imkan varsa özofageal manometri ile basınç izlemi yapılması önemlidir. Bazı hastalarda yüksek PEEP plevral basınç dalgalanmalarını azaltarak akciğer hasarını azaltabildiği gibi, kompliyansı iyi olan hastalarda da hemodinaminin bozulmasına neden olabilir. Noninvaziv solunum destekleri başarısızlıkla sonuçlanabilir ve entübasyonu geciktirebilir, bu açıdan dikkatli olunmalıdır.
- 3) Özofageal basınç dalgalanmaları L fenotipinden H fenotipine geçişi gösterebilir. Özellikle 15 cm H₂O üzerindeki basınç artışları akciğer hasarını artırır, vakit kaybetmeden entübasyon yapılmalıdır.
- 4) Entübasyon ve derin sedasyon sonrası hiperkapnik olan L fenotipinde yüksek tidal volüm (8-9ml/kg'a kadar) uygulanabilir. Kurtarma tedavisi olarak pron pozisyon uygulanabilir. Yüksek PEEP değerlerinde hemodinami bozulabileceğinden ve hastalar fayda görmediğinden PEEP 8-10 cmH₂O değerlerinde uygulanmalıdır. Erken entübasyon H fenotipine geçişi önleyebilir.
- 5) H fenotipi ağır ARDS gibi tedavi edilmelidir (yüksek PEEP, düşük tidal volüm, pron pozisyon ve ekstrakorporeal tedaviler ile).

Sonuç olarak; Hastaların klinik özelliklerine göre tanımlanan iki fenotipte birbirinden farklı patofizyolojik mekanizmalar söz konusudur. Doğru patofizyolojiyi anlamak, uygun tedavinin temelini oluşturmak için çok önemlidir.

Luciano Gattinoni, Davide Chiumello, Pietro Caironi, et al. . COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Medicine. Published online April 14, 2020. doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2 . https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06033-2

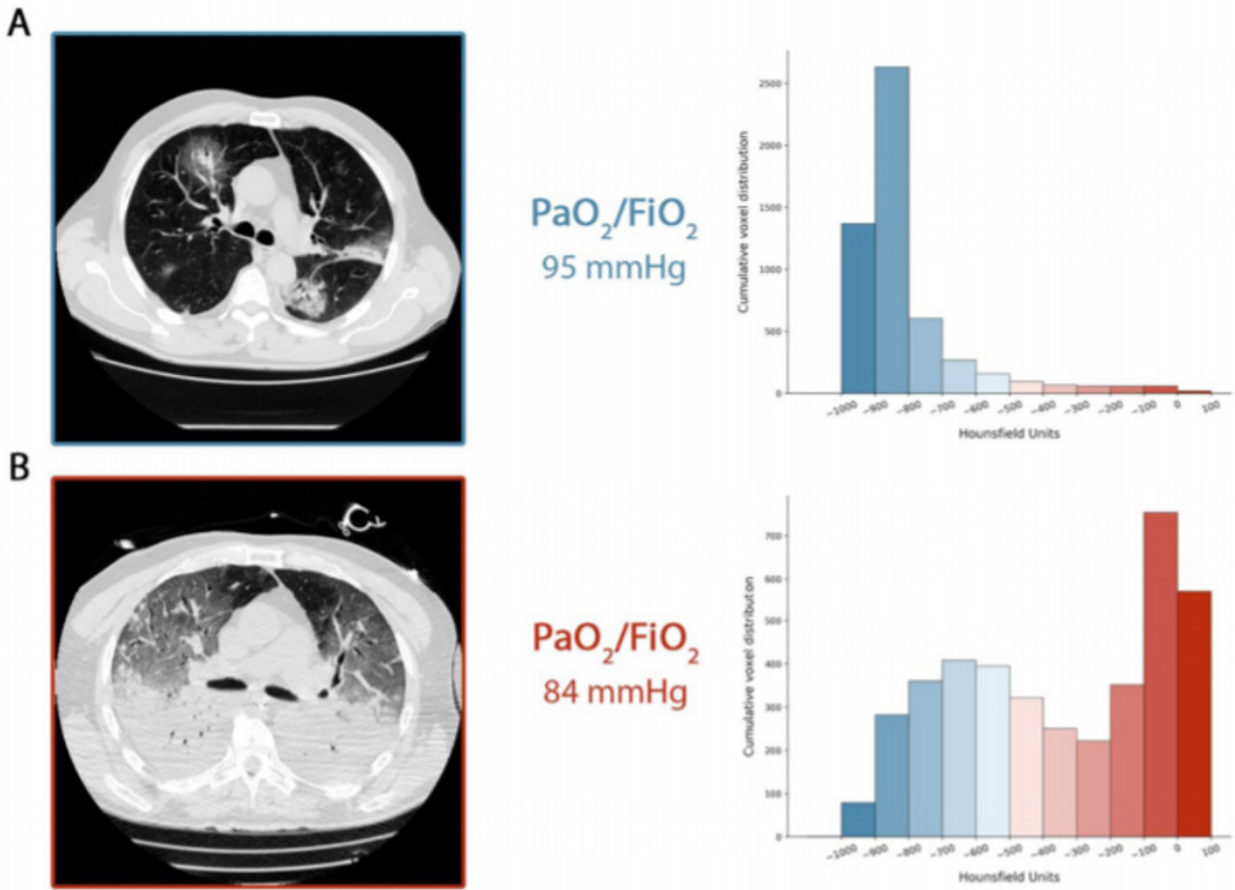


Fig. 1 **a** CT scan acquired during spontaneous breathing. The cumulative distribution of the CT number is shifted to the left (well-aerated compartments), being the 0 to - 100 HU compartment, the non-aerated tissue virtually 0. Indeed, the total lung tissue weight was 1108 g, 7.8% of which was not aerated and the gas volume was 4228 ml. Patient receiving oxygen with venturi mask inspired oxygen fraction of 0.8. **b** CT acquired during mechanical ventilation at end-expiratory pressure at 5 cmH₂O of PEEP. The cumulative distribution of the CT scan is shifted to the right (non-aerated compartments), while the left compartments are greatly reduced. Indeed, the total lung tissue weight was 2744 g, 54% of which was not aerated and the gas volume was 1360 ml. The patient was ventilated in volume controlled mode, 7.8 ml/kg of tidal volume, respiratory rate of 20 breaths per minute, inspired oxygen fraction of 0.7

Mekanik Ventilatöre Bağlı COVID-19 Hastalarının Solunum Patofizyolojisi: Bir Kohort Çalışması

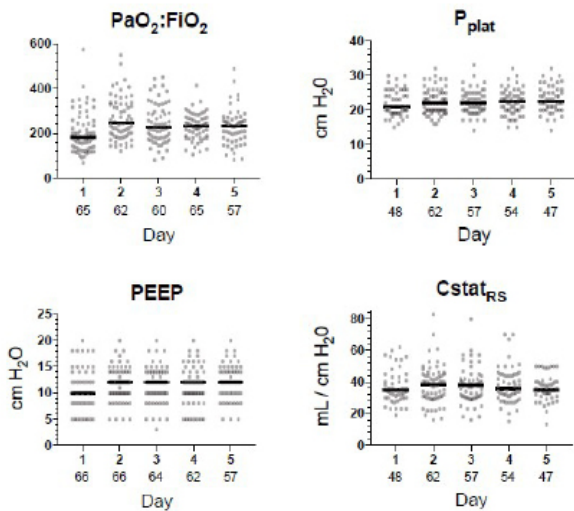
Özetleyen: Uz. Dr. Fatma Tokgöz Akyl (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH, Göğüs Hastalıkları

Özet: SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle hastanede yatan hastaların % 5-20'sinde yoğun bakım ihtiyacı (YBÜ) gelişmekte ve bu hastaların % 26-61,5'i ölmektedir. YBÜ ihtiyacı olan hastaların hemen tümünde solunum yetmezliği bulunurken, %88'e varan oranlarda invaziv mekanik ventilatör (IMV) ihtiyacı gelişebilir. COVID-19'a bağlı solunum yetmezliğinin patofizyolojik karakteristikleri ile ilgili tanımlamalar sınırlıdır. İlk serilerde, şiddetli hipoksiye rağmen solunum sistemi mekaniklerinin korunmuş olması, tipik ARDS'den farklı bir solunum yetmezliği geliyor olduğunu düşündürmüştü ve alternatif yönetim yaklaşımlarını getirmiştir. Bu çalışmada, Boston'da iki hastanede 11-30 Mart 2020 arasında, COVID-19 solunum yetmezliği nedeniyle IMV uygulanan hastaların solunum patofizyolojileri tanımlanmıştır.

COVID-19 nedeniyle, YBÜ'ne kabule edilerek IMV'de izlenen 66 erişkin hasta incelenmiştir. Hastaların median yaşı 58 (23-87) ve %65'i erkektir. Sekiz (%12) hastada daha önceden akciğer hastalığı mevcut olup 22 (%34) hasta aktif/eski sigara içicisidir. YBÜ'ne alındığında hastaların 56'sının (%85) Berlin ARDS kriterlerini karşıladığı ve büyük oranda hafif-orta şiddette oldukları bildirilmiştir. Entübasyonda median PEEP 10 cmH₂O (8-12), plato basıncı 21 cmH₂O (19-26), sürücü basınç 11 cmH₂O (9-12), statik kompliyans 35 mL/cmH₂O (30-43), tahmini fizyolojik ölü boşluk oranı 0.45 (0.38-0.58) olarak bildirilmiştir. Prone ventilasyona alınan 31 hastanın supin pozisyondan dönmeden hemen önce median PaO₂/FiO₂ oranı 150 (125-183) ve kompliyans 33 mL/cmH₂O (26-46) iken; prone pozisyonda ise PaO₂/FiO₂ oranı 232 (174-304) ve kompliyans 36 mL/cmH₂O (33-44)'e yükselmiştir. Supin pozisyona tekrar döndüğünde PaO₂/FiO₂ 217 ve kompliyans 35 mL/cmH₂O (31-41) olmuştur. İlk prone pozisyondan 72 saat sonra supin pozisyonda PaO₂/FiO₂ oranı 233 (167-265) ve kompliyans 42 mL/cmH₂O (34-47) olmuştur. Bu 72 saatten sonra, hastalar 1-3 kez, median 18 (16-22) saat prone ventilasyona alınmıştır. On iki (%38,7) hastada eş zamanlı nöromusküler bloker uygulanmıştır. Supin pozisyonda median PEEP 13 cmH₂O (12-15), prone pozisyonda 14 cm H₂O (12-15) olmuştur. Hastaların median 34 (30-49) günlük takip süresinde 41 hastanın (%62) ekstube edildiği, median MV süresinin 16 (10-21) gün olduğu, 14 hastaya (%21) trakeostomi uygulandığı bildirilmiştir. Toplam 50 hasta (%75,8) YBÜ'den taburcu edilmiş 11 (%16,7) hasta ölmüştür.

Sonuç olarak; bu çalışmada MV'e bağlanan hastaların gaz değişimi, solunum sistemi mekanikleri ve prone ventilasyona yanıtları; geniş hasta sayısı içeren daha önceki ARDS ile ilgili çalışmalara benzerdir. Bu çalışmada ARDS hastaları düşük tidal volüm ventilasyonu, konservatif sıvı tedavisi ve büyük oranda prone ventilasyon ile yönetilmiş, ekstubasyon ve taburculuk oranları yüksek iken, %16,7 mortalite kaydedilmiştir. Daha ileri araştırma gerekmektedir; bu çalışmanın düşük tidal volüm ve erken prone ventilasyonun ARDS yönetimindeki önemini ortaya koyduğu vurgulanmıştır.

Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. AJRCCM Articles in Press. Published April 29, 2020 <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202004-1163LE>



Figür 1: Mekanik ventilasyonun ilk beş gününde solunum indeksleri PaO₂/FiO₂ oranı, Plato basınçlar, PEEP, statik kompliyans değerleri günlük olarak kaydedilmiştir

COVID-19 salgınında akılcı yoğun bakım uygulamaları konusunda bir çağrı

Özetleyen: Uzm. Dr. Hüseyin Toptay (TTD Erken Kariyer Grubu Üyesi)
Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Yoğun Bakım Kliniği

Özet: Yoğun bakım uzmanları viral pnömonileri ve ARDS ile çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonları tedavi etmek için eğitim almıştır. COVID-19 pandemisi yoğun bakım uzmanlarını uzmanlık alanları konusundaki temel geleneksel eylem planlarını yeniden gözden geçirmeye zorlamıştır. Örneğin, ARDS için optimize edilmiş mekanik ventilatör stratejileri bu hastalık için de geçerli midir? Yeni tedavilere başlamadan önce yararlılıklarının gösterilmesi için bekleme politikası hala mantıklı mıdır? Bu yazıda; yoğun bakımların COVID 19 için zaten optimize edilmiş durumda olduğu ve standart bakımdan sapmak için bu yönde güçlü kanıtların olması gerektiği beyan edilmiştir

Klinik araştırmalar ve deneyimler; protokole bağlanmış, fizyoloji tabanlı hasta yönetiminin, özellikle de ARDS için, daha olumlu klinik yanıtlarla sonuçlandığını öğretmiştir. Berlin kriterlerine göre ARDS; akut klinik tablo, hipoksemi, tamamen hidrostatik mekanizmalarla açıklamayan radyolojik akciğer ödemi olarak tanımlanmıştır. Yazar, diğer yoğun bakım uzmanları ile birlikte, COVID-19 da görülen ARDS tablosunda beklenenden daha yüksek, şant miktarı ile orantılı olmayan akciğer kompliyansı olduğunu farkettiklerini belirtmiştir. Önemli olan bir nokta da genel olarak ARDS hastalarında akciğer kompliyanslarının düşük olmasının yaygın bir bulgu olmasına rağmen bunun Berlin kriterlerinde yer almamasıdır. ARDS'nin bir hastalık değil sendrom olup heterojen yapıda olduğu ifade edilmektedir. Herşeye rağmen, COVID-19 daki bulgular bazı hekimlerin COVID-19 ilişkili solunum yetmezliğinin ARDS'den farklı olduğunu düşüncelerine yol açmıştır. Bunun endişe verici bir sonucu olarak da ARDS yönetimindeki kanıtlanmış stratejilerden entübasyon, düşük tidal volüm ventilasyonu, pron pozisyonu, nazokomial enfeksiyon surveyansı vb gözardı edilebilmektedir. Aslında, ARMA (düşük tidal volüm çalışması) ve PROSEVA (pron pozisyon çalışması) çalışmalarında hastaların pek çok farklı etyolojilerinin olduğu, kompliyanslarının ve şant oranlarının da farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Tüm bunlara rağmen bahsi geçen girişimlerden fayda gördükleri bildirilmiştir. Bir ilacın mekanizmasının biyolojik olarak mantıklı olmasının özellikle de çalışma dışında tutulmuş olan yoğun bakım hastalarında da bu ilacın verilmesinin haklı gösterilemeyeceği ifade edilmiştir. Gerçekten de, yoğun bakım uzmanlık alanı tarihi böylesi örneklerle doludur. Biyolojik mekanizması çok mantıklı olan hatta in vitro olumlu sinyaller veren bazı ilaçların başarısız hatta zararlı olduğu geçmişteki bazı klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Sadece ARDS'den örnek vermek gerekirse, surfaktanlar, N-asetilsistein, statinler, beta agonistler buna örnek olarak verilebilir. Şu anda, pek çok ilacın kontrollü çalışmalar olmadan verildiği belirtilmiştir; örneğin, hidrosiklorokin, azitromisin, doksisisiklin, remdesivir, lopinavir-ritonavir, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, doku plazminojen aktivatörü, glukokortikoidler, tocilizumab, eculizumab, interferon beta ve gama, IL-1 inhibitörleri, mezenkimal kök hücre, konvelesan plazma, nitrik oksit, vitamin C ve diğerleri. Hekimlerin kanıtlanmamış tedavileri ne olursa olsun hiçbir zaman endikasyon dışı uygulamaları gerektiği savunulmamıştır ancak; yoğun bakımda tedavi stratejilerini oluştururken zaten deneyim sahibi olunan benzer hastalıklardan yola çıkılması gerektiği vurgulanmıştır. Tam tersi bir uygulamayla, COVID-19'da yukarıdaki ilaçları kontrollü çalışmalar olmadan rutin olarak kullanılmasının inanması zor bir tedavi yaklaşımı gibi durduğu ifade edilmiştir. Bu moleküllerin çoğunun viral enfeksiyon ve ARDS'de etkili oldukları kanıtlanamamıştır. Lopinavir-ritonavir'in ise pandeminin başında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda negatif sonuçlar verdiği gösterilmesine rağmen hala kullanılmaya devam edilmesi şoke edici bulunmuştur.

Hekimler COVID-19 salgınında neden klinik bakımın standart yaklaşımlarından kopmaktadırlar? Duygusallığın, gerginliğin, tükenmişliğin ve siyasi açıklamaların; hekimlerin içlerindeki hastalarına yardım arzusunu körüklediği ifade edilmiştir. Bu da yarar sağlaması muhtemel herhangi bir şeyin fazla düşünmeden denenmesine yol açmaktadır. Bu, veriden yoksun yaklaşımın nihayetinde ne yazık ki hastalara yardımdan çok zarar vereceği belirtilmiştir. Bir ilacın bir hastaya verilmesi ve o hastanın iyileşmesi durumunda, doğal insan tepkisinin yanıltıcı olarak ilacın yararlı olduğu yönünde bir düşünce oluşturduğu anlatılmıştır. Ancak hasta kötüleşir ve ölürse, aynı mantığın işlemediği belirtilmiştir. Yani, hastanın ilaçtan değil de hastalıktan öldüğünün, hastalık şiddetinin çok ağır olması nedeniyle ilacın etkisiz kaldığının düşünülmesi, oysa ilacın etkisiz ve hatta toksik bile olabileceğinin düşünülmediğine değinilmiştir.

Sonuç olarak; bu tür yanlışlıklardan ve düşünce hatalarından kurtulmak gerekir. Bunu yapabilmeyen tek yolu da bilimsel metoda bağlı kalmaktır. İlacın etkinliğinin ve zararlılık derecesinin tespiti için kontrollü klinik çalışmalar yapılmalıdır. COVID-19 hastalığının inatçı bir şekilde aramızda olması bir gerçeklik olarak karşımızda durmaktadır. Muhtemelen gelecekte de yeni viral pandemiler olacaktır.

Hastaların iyiliği için neyin işe yaradığının ve neyin işe yaramadığının bilinmesi gerekmektedir. Protokole bağlanmış destekleyici bakımın işe yarayıp yaramadığının da kontrollü çalışmalarla kanıtlanması gerekmektedir. Aksini düşünmek mantıksızlık, kibirlilik ve düşüncesizlik olur. Devam eden klinik çalışmaların sonuçları beklenirken duygusal hareket edilmemeli, en temel ilke olan önce zarar vermeme ilkesi bir an için bile akıllardan çıkarılmamalıdır.

Singer BD , Jain M, Budinger GRS, et al. A Call for Rational Intensive Care in the Era of COVID-19. Am J Respir Cell Mol Biol. 2020 Apr 21. doi: 10.1165/rcmb.2020-0151LE. [Epub ahead of print]

COVID-19: Yoğun Bakım Ünitesi dışında solunumsal destek

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 hastalarında invaziv mekanik ventilasyon (IMV) öncesi solunum desteğinin ne şekilde uygulanacağı tartışmalıdır. Yayınlanan rehberler ve yorumlar belirgin farklılıklar göstermekte ve yüksek akım nazal oksijen (HFNO) veya non-invaziv mekanik ventilasyon (NIV) seçeneklerinden biri diğerine tercih edilmektedir (Surviving Sepsis Campaign önerilerine karşın NHS önerileri gibi). Verilerin yetersizliği nedeniyle, bu farklılıklar anlaşılabilir olup ancak hekimler arasında kafa karışıklığı yarattıkları yadsınmaz. Akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) PaO₂/FiO₂ <150 iken erken entübasyonun sağkalım üzerine yarar sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarının %50'sinde IMV gerekli olmamıştır.

Pandeminin yarattığı kaynak kısıtlılıkları düşünüldüğünde hangi hastaların yoğun bakım dışında güvenli bir şekilde izlenebileceğini bilmek önemlidir. Koronavirüs ilişkili pnömonide HFNO ve NIV etkinliğini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak MERS salgını sırasında yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada NIV uygulaması entübasyona gidişi engellemeyen boşuna (futile) bir yaklaşım olarak değerlendirilirken SARS salgınında entübasyonu engelleyebileceği raporlanmıştır. FLORALI çalışmasından beri HFNO'ye ilgi artmıştır. Her ne kadar birincil sonlanım noktası olan 28. günde entübasyon açısından fark saptanmasa da, PaO₂/FiO₂ <200 olan bir grup hastada standart tereddüt yüz maskesi ve NIV'a göre mortalitede azalma gösterilmiştir. Ama bu çalışmadaki NIV uygulaması kısa süreli olması ve görece yüksek tidal volümlü olması nedeniyle eleştiri almıştır. Potansiyel damlacık oluşumunu engellemek için daha düşük PEEP ortaya çıkmasına neden olan düşük akım hızları (30 L/dak) önerilmiştir. SARS salgını sırasındaki tecrübelerle dayanılarak, sağlık çalışanları için entübasyonun NIV'a göre daha çok damlacık oluşturma riskine sahip olduğu bilinmektedir. Servislerde oksijen akış hızları ve hastane oksijen rezervleri ile ilgili kaygı muhtemelen HFNC'yi savunmakta tereddüt etmenin en önemli nedenidir (İrlanda Toraks Derneği Kılavuzu). Ancak yüksek akımın yaratacağı PEEP etkisi ile FiO₂ titre edilebilir ve hastane rezervlerinin tüketimi ve oksijen toksisitesi azaltılabilir. COVID-19 ile ilişkili akciğer hasarı konusundaki kendi deneyimimiz, belki de ateletazi rekrütmanı ve azalmış solunum işi ile ilgili olarak PEEP uygulamasına iyi bir yanıt olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda BIPAP'ın CPAP'a göre faydaları kesin olarak belirlenmemiştir. Basınç desteğinin eklenmesi, devre siteminin direncini yenme ve daha fazla solunum işinde azalma sağlamaya katkısı olabilir. Düşük basınç desteği (sürücü basınç), nispeten yüksek PEEP ve mümkün olan en düşük FiO₂ ile ≤6 mL/kg tidal hacminin korunması için ARDSnet yönergelerine uymak en iyisi olacaktır.

Sonuç olarak Çin'den elde edilen kanıtlar, SARS-CoV-2'ye bağlı ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda NIV kullanımının entübasyonu önleyebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, NIV uygulanırken İMV'un geciktirilmemesine dikkat edilmeli, gerekli önlemlerin alınması ve solunum devrelerinin modifikasyonu ile damlacık enfeksiyon bulaşının azaltılmaya çalışılması önemlidir.

McEnery T, Gough C, Costello RW. COVID-19: Respiratory support outside the intensive care unit [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Lancet Respir Med.* 2020;S2213-2600(20)30176-4. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30176-4 [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30176](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30176)

SARS-Cov-2 İle Enfekte Hastalarda Akut Böbrek Hasarı

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

Özet: Coronavirüs S glikoproteinleri; virüsün konak hücrelerine girişine aracılık ederek, ağırlıklı olarak akciğer alveolar epitel hücrelerini etkilemekte ve ARDS ile sonuçlanan interstisyel pnömoniye neden olmaktadır. İlginç olarak vakaların %25'inde akut böbrek hasarı (ABH) meydana geldiği bildirilmiştir. 2000'den fazla hastayı içeren güncel İtalya verilerinde akut böbrek hasarı insidansı % 27,8 olarak bildirilmiştir. Bu yazıda, COVID-19 enfeksiyonunda oluşan akut böbrek hasarının olası mekanizmaları tartışılmıştır. Önceki çalışmalarda, SARS-CoV, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında, virüsün hedef hücrelere girişini anjiotensin dönüştürücü enzimin (ACE-2) kolaylaştırdığı gösterilmiştir. ACE-2, çoğunlukla böbrek tübüler hücre yüzeyinde yer almaktadır. Bu hücrelerin enfekte olması, lokal inflamatuvar yanıt oluşmasına, ABH epizotlarının sıklığında artışa ve süresinde uzamaya yol açar. ABH, akut kardiyak hasar ve sekonder enfeksiyonlarla birlikte, başvurudan 9 gün sonra ortaya çıkmaktadır. ARDS hastalarında yaş, hastalık şiddeti ve diyabet sıklığı ABH gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. ABH'nın şiddeti ise vücut - kitle indeksi ile ilişkili bulunmuştur. Yaşlı hastalarda bu kronik süreçlerin de eklendiği düşünüldüğünde, serum kreatinin düzeyi ABH'nı ortaya koymakta yetersiz kalabilir. Bu nedenle, erken böbrek hasarını göstermek için başka biyobelirteçlerin kullanılma ihtiyacı doğmuştur. Son yıllarda, dikkat çeken yeni biyomarkerlar; NephroCheck Test ürünleri olan, akut tübüler hasarı gösteren TIMP-2 (tissue inhibitor of metalloproteinase 2), IGFBP7 (insulin-like growth factor binding protein 7)'dir. Bu belirteçler, yoğun bakım ünitesine kabul edildikten sonraki 12 saat içinde orta ila şiddetli ABH'nin öngörülmesi için kullanıma sunulmuştur.

Sonuç olarak; ARDS hastalarında meydana gelen ABH, morbidite ve mortalite için büyük bir risk faktörüdür. ABH gelişme riskinin yüksek olduğunu gösteren yeni biyomarkerlar, erken nefroloji konsültasyonu, kreatinin değerleri takibi, idrar çıkışının yakından izlenmesi, hemodinamik durumun optimizasyonu, mümkün olduğunca iyotlu kontrast prosedürlerden ve nefrotoksik ilaç kullanımından kaçınılması, hastane kaynaklarının daha iyi kullanılmasına olanak sağlayabilir.

Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. Critical Care (2020) 24:155. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02872-z>.

COVID-19 Pnömonisi : ARDS mi Değil mi ?

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

Özet: Bu editoryal yazıda COVID-19'da gelişen ARDS'nin tiplerine, özelliklerine, tipik ARDS'den farklı olan yönlerine açıklık getirilmeye çalışılmıştır. COVID-19 pnömonisi her ne kadar ARDS Berlin kriterlerini karşılıyor olsa da çeşitli fenotipleri olan spesifik bir hastalıktır. Başlıca özelliği, hipokseminin şiddeti ile nispeten iyi solunum mekaniğinin korunması arasındaki ayrışmadır. Medyan solunum sistemi kompliyansı genellikle 50 ml/cmH₂O civarındadır. Solunum sistemi kompliyansı medyan değerden daha düşük ya da yüksek olan hastalarda da benzer şiddette hipoksinin görülmüş olması önemlidir.

Farklı patofizyolojilere sahip iki tip hasta (ARDS olmayan, tip 1 ve ARDS olan, tip 2) olduğu ileri sürülmektedir. Hastane ortamında bu tip 1 ve tip 2 hastalar BT yardımıyla kolayca ayırt edilebilmektedir. Tip 1: Normal pulmoner kompliyansa yakın izole viral pnömoni: Bu hastalarda kompliyans 50 ml/cmH₂O üzerinde olmakla birlikte ciddi bir hipoksemi mevcuttur. Akciğerlerin gaz volümü yüksektir, rekrutabilite minimaldir ve muhtemelen hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun kaybı ve pulmoner kan akışı regülasyonunun bozulması neticesinde de hipoksi görülmektedir. Şiddetli hipoksinin temelinde bu ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu söz konusudur. Yüksek PEEP ve prone pozisyon kollabe olmuş alanların oksijenasyonunu iyileştirmese de pulmoner perfüzyonun dağılımını yeniden dağıtarak ventilasyon/perfüzyon ilişkisini iyileştirmektedir. Bu hastaların BT taramaları kurtarılabilir önemli bir alan olmadığını doğrular.

Tip 2: Düşük Pulmoner Kompliyans: Yoğun bakım ünitesine kabul edilen COVID-19 hastalarının %20-30'unda ciddi hipoksi ağır ARDS'ye işaret eden <40 ml/cmH₂O kompliyans değerleri ile ilişkilidir. Bu hastaların düşük kompliyanslarının (düşük gaz volümü, artmış rekrutabilite) hastalığın tabii seyrinden dolayı olması pek mümkündür, fakat baştaki solunum yönetimi neticesinde gelişen hasar (artmış ödem) göz ardı edilememektedir. Yoğun bakım öncesinde CPAP ya da non invaziv mekanik ventilasyon (NIV) almış olanlarda aşırı solunum dürtüsü, şiddetli inspirasyon çabası ve fazla negatif bir intratorasik basınç mevcudiyeti viral pnömoniyeye ek olarak hastanın kendi kendine tetiklediği ventilator kaynaklı akciğer hasarına neden olmuş olabilir.

Klinik Çıkarımlar:

1) Yoğun bakım öncesi, entübe edilmemiş hastalar; hastaneye başvuran hastaların çoğunda CPAP ve NIV ilk basamak tedavidir. Solunum dürtüsünün ve inspiratuar eforun değerlendirilmesi esas kilit noktadır. İdeali özofagus basınç dalgalanmalarının ölçülmesidir. Mümkün değilse klinik bulgular gözlenmelidir. Eğer solunum sıkıntısı gelişirse, tip 1 hastaların kendi kendini tetikleyen bir akciğer hasarıyla tip 2'ye dönüşümlerini engellemek adına endotrakeal entübasyon düşünülmelidir.

2) Yoğun bakımda, entübe edilmiş hastalar; tip 2 hastalara daha düşük tidal volüm uygulanmalıdır. Bununla birlikte; tip1 hastalar, 15-20 solunum/dakika hızlarında verilen 6 ml/kg'dan daha yüksek volümlerle tedavi edilmiş olsa bile ventilatör kaynaklı akciğer hasarının düşük kompliyans/yüksek basıncı ön koşullarından yoksundur. Daha fazla tidal volüm (7-8 ml/kg) sıklıkla dispneyi azaltır ve olası reabsorbsiyon atelektazisi ile oluşan hipoventilasyondan ve hiperkapniden kaçınılabilir. Tip 1 hastalar daha yüksek PEEP'in işe yaraması için gereken önkoşuldan yoksundur (rekrutabilite). PEEP düzeyleri 8-10 cmH₂O ile sınırlandırılmalıdır, çünkü daha yüksek seviyeler pulmoner kompliyansı azaltacaktır ve sağ kalp fonksiyonunu etkileyebilir. Tip 2 hastalar, toplam gaz volümünde bir azalma, akciğer ağırlığında ve ödemde bir artış ile karakterizedir. Bu özellikler, hastalığın doğal seyrine, bakteriyel süper enfeksiyona ve/veya entübasyondan önceki dönemde kendiliğinden indüklenen akciğer hasarına bağlı olabilir. Bu hastalarda, PEEP'in 14-15 cmH₂O'ya kadar kademeli bir şekilde artırılması faydalı olabilir. Bu aşamada SvO₂'de bir azalma, akciğer rekrütmanında daha yüksek PEEP seviyelerinin artık yararlı olmayabileceği şekilde yetersiz bir kardiyak output olduğunu düşündürmektedir.

Şant Tayini: EtCO₂/PaCO₂ ilişkisi, pulmoner değişimin etkinliğini ölçmek için yararlı bir araçtır. <1 oranı yüksek şant ve ölü boşluk (ventile olan akciğer ve perfüze olmayan alanlar) anlamına gelir.

Prone Pozisyon: Tip 2 hastalar için prone pozisyonu ağır ARDS'nin herhangi bir formu gibi uzun dönem tedavi olarak yer alabilir. Tip 1 hastalar için ise prone pozisyon kollabe alanları açmaktan ziyade pulmoner kan akışının yeniden dağılımını kolaylaştıran bir kurtarma manevrası olarak ele alınmalıdır.

Nitrik Oksit: COVID-19 pnömonisinde vasküler regülasyonda her aşamada bozulma görülebilir. Tedavi şekli için kanıt olmamakla beraber nitrik oksit tamamen vazoplejik olan bir hastada işe yaramayacaktır (tip 1), fakat pulmoner hipertansiyon gelişmesi daha muhtemel olan hastalarda etki gösterebilir (tip 2). (Mikro)

Tromboz ve D-dimer Seviyeleri: Bu hastalıkta tromboz ve tromboz ilişkili iskemik olaylar çok yaygın-

dır. Gerektiğinde tip 1 ve tip 2 hastaların anti-koagülasyonu yapılmalıdır.

Sonuç olarak: Tip 1 Hastalar: 1) Yüksek pulmoner kompliyansa sahip hastalarda PEEP seviyesi düşük tutulmalıdır. 2) Tidal volüm eşikleri 6 ml/kg ile sınırlandırılmamalıdır. 3) Solunum hızı 20/dakikayı geçmemelidir. 4) Hastalar “rahat” bırakılmalıdır; çok fazla şey yapmaktan kaçınmak her ne pahasına olursa olsun daha fazla fayda sağlar. Tip 2 Hastalar: Şiddetli ARDS için standart tedavi uygulanmalıdır (düşük tidal volüm, pron pozisyon ve nispeten yüksek PEEP).

Gattinoni, L., Chiumello, D. & Rossi, S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not?. Crit Care 24, 154 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z>

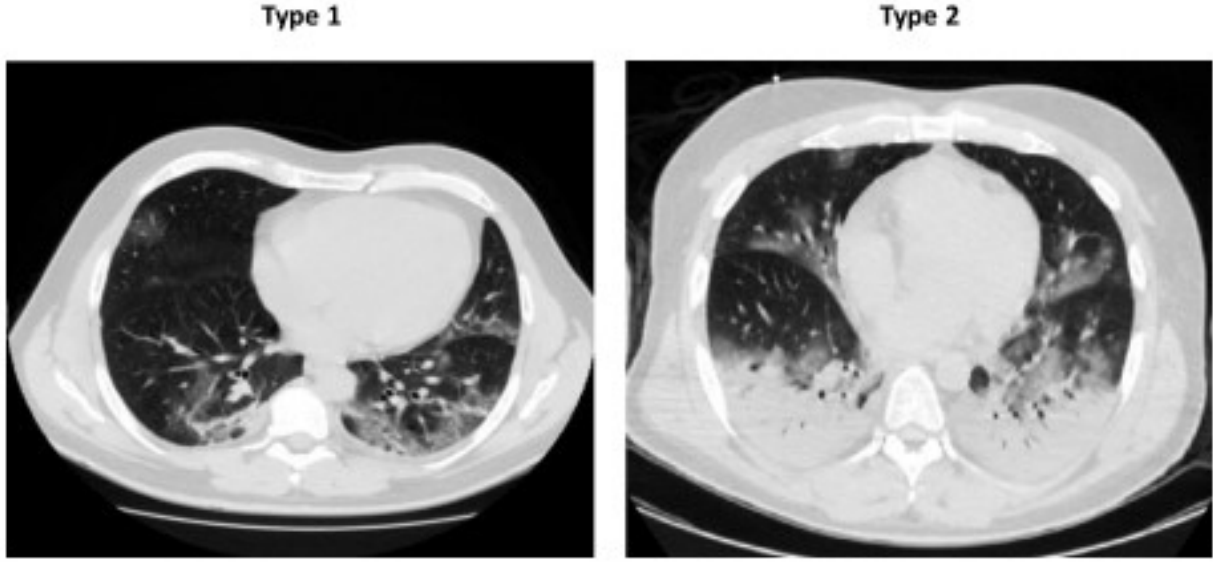


Fig. 1: Tip 1 akciğer ağırlığı (1192 g), gaz volümü (2774 ml), havalanmayan doku yüzdesi (%8.4), venöz karışım (%56), P/F (68) ve solunum sistemi kompliyansı (80 ml/cmH₂O); tip 2 akciğer ağırlığı (1441 g), gaz volümü (1640 ml), havalanmayan doku yüzdesi (%39), venöz karışım (%49), P/F (61) ve solunum sistemi kompliyansı (43 ml/cmH₂O).

COVID-19 Pnömonisinde Solunumsal Distresin Yönetimi

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

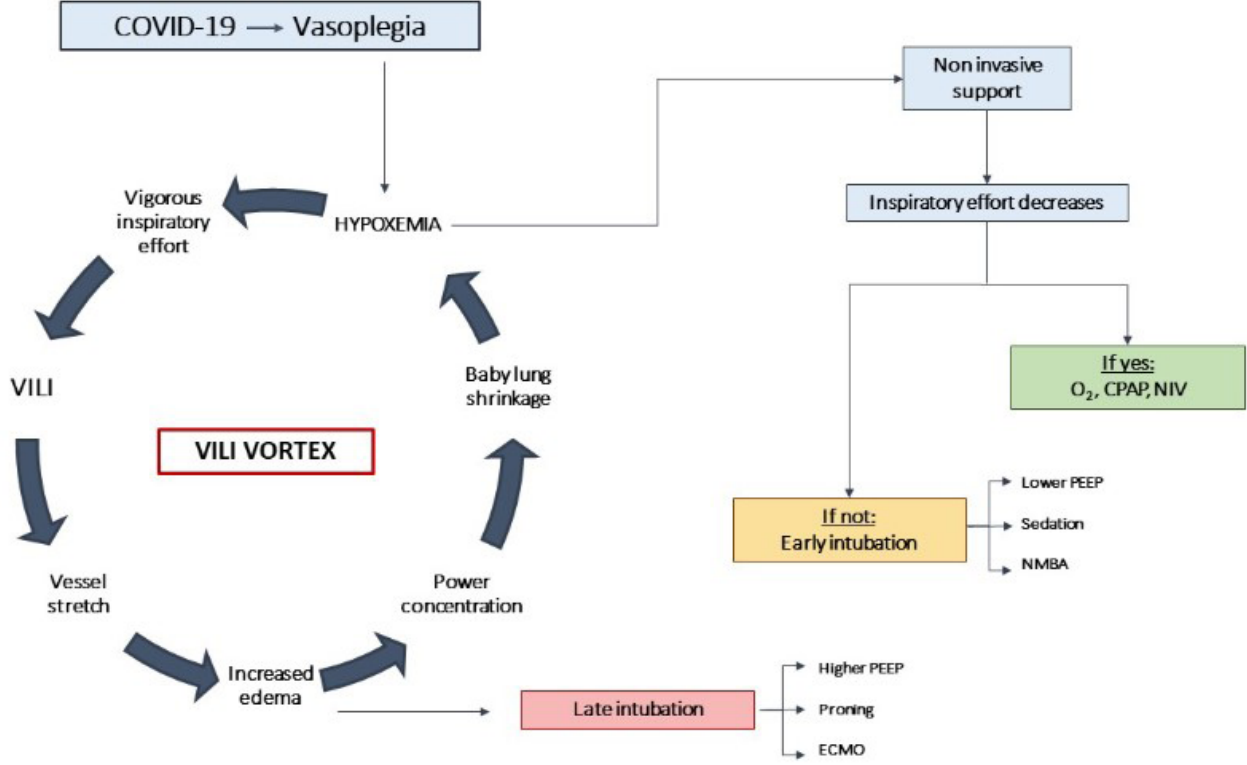
Özet: Akut solunumsal distress sendromu (ARDS) alveollerde, hava kompartmanı ya da vasküler yaktaki patolojilere bağlı ortaya çıkabilir. Her ne kadar COVID-19 inhalasyonla akciğere ulaşan bir virüse bağlı olsa ve direkt grafi ve tomografide alveolar infiltratlar olsa da meydana gelen endotel hasarı hastalık sürecini ARDS'den daha farklı bir hale getirmektedir. Bu nedenle ARDS gelişen COVID-19 (CARDS) hastalarında vasküler etkilenme hesaba katılmadan yapılan ventilator yönetimi genç yaşta olan veya komorbid durumu olmayan hastalarda dahi çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Standart ARDS Yönetimi: Klasik olarak ARDS; nonkardiyojenik pulmoner ödem, ventile edilebilen akciğer volümünde azalma (baby lung) ve düşük kompliyans ile karakterizedir. Yüksek PEEP, pron pozisyon ve recruitment manevraları ile atelektatik alveoller açılarak havalandırılan akciğer volümü artırılmaya çalışılır. Permisif hiperkapni, düşük tidal volüm ile transpulmoner basınç azaltılarak ventilatör ilişkili akciğer hasarı (VILI) azaltılmaya çalışılır. Sedasyonun daha az uygulandığı ARDS'nin erken döneminde spontan solunum çabası ile oluşan yüksek transpulmoner basınç hastanın kendi kendine yaptığı akciğer hasarına (patient self induced lung injury- P-SILI) yol açabilir.

CARDS Klinik Özellikleri: Hastaların klinik özelliklerine göre tanımlanan iki fenotipte birbirinden farklı patofizyolojik mekanizmalar söz konusudur. Doğru patofizyolojiyi anlamak, uygun tedavinin temelini oluşturmak için çok önemlidir. COVID'den kaynaklanan solunum sıkıntısının başlamasından kısa bir süre sonra, hastalar kötü oksijenasyona rağmen başlangıçta nispeten iyi kompliyansa sahiptir, dakika ventilasyonu yüksektir. Akciğerde infiltrasyon alanları sınırlıdır ve tomografideki buzlulu cam görünümü alveolar ödemden ziyade interstisyel ödemdir. Çoğu hasta dispneik görünmez. Bu hastalar, düşük elastans, yüksek kompliyans, düşük PEEP yanıtı, tomografideki azalmış akciğer volümü ile birlikte L fenotipi olarak sınıflandırılır. Birçok hastada klinik bu aşamada stabilize olurken, diğerlerinde hastalık şiddeti, konakçı yanıtı veya yetersiz izlem nedeniyle, tipik ARDS kliniği gelişebilir. Tomografide yaygın konsolidasyonlar, yüksek elastans (düşük kompliyans) ve yüksek PEEP yanıtı ile bu grup H fenotipi olarak adlandırılır. H ve L fenotipleri arasında birbirine geçiş görülebilir. Bu hastalarda raporlanan diğer bir önemli durum ise trombozudur. Akciğer ve diğer organlarda aktifleşmiş pıhtılaşma kaskadına bağlı mikro ve makro trombozlar görülür. Bu gözlemler, pulmoner vazoregülasyonu bozan, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu (başlangıç hipoksemisinin birincil nedeni) destekleyen ve trombogeneze neden olan orantısız endotel hasarının oynadığı temel rolleri göstermektedir. Ayrıca, hastadaki artmış yoğun solunum çabası kontrol altına alınmazsa yoğun inflamatuvar durumun yanı sıra hassas akciğerde yoğun gerilim ve enerji yüküne sebep olur. Böylesine tanıdık olmayan ve hızla gelişen bir durum karşısında, hastalığın belli aşamalarında sadece ARDS'de kabul edilen akciğer koruyucu yaklaşımların sadece belirli yönleri bu rasyonel kalmaktadır. Daha önemlisi; patogeneze belirtilen vasküler hasara dikkat edilmemesi (örneğin aşırı sıvı yüklenmesi) iyatrojenik hasarı artırabilir.

CARDS Akciğerini Koruma: Kompliyansı iyi olan L fenotipindeki hastalar ARDS'den farklı olarak VILI riskini arttırmadan yüksek tidal volümlerde soluyabilirler. Örneğin solunum sistemi kompliyansı 50 ml/cmH₂O olan 70 kg bir hastada 10 cmH₂O PEEP ve 8 ml/kg tidal volüm uygulamasıyla 21 cm H₂O plato basıncı ve 11 cmH₂O sürücü basınç oluşur. Yüksek tidal volüm hipoventilasyona bağlı oluşan absorpsiyon atelektazisini ve hiperkapniyi önleyebilir. Erken aşamadaki temel sorun, normalde hipoksiye yanıt olarak ortaya çıkan pulmoner vazokonstriksiyonun endotel hasarına bağlı olarak oluşmaması ve ortaya çıkan ventilasyon-perfüzyon dengesizliğidir. Bu dönemde FiO₂'yi arttırmak etkili olabilir. Oksijen yetersiz gelirse, yoğun solunum çabasının olmadığı hafif vakalarda noninvaziv destek (yüksek akışlı nazal oksijen, BiPAP, CPAP) gerekebilir. Solunum çabası oksijen veya noninvaziv destekle azalmazsa, güçlü spontan solunum çabası doku stresini, transvasküler basıncı ve akımı, damar dışına sıvı kaçmasını artırır (P-SILI). Erken entübasyon, efektif sedasyon ve kas paralizisi bu döngüyü kırar. Düşük PEEP (8-10 cmH₂O) uygun olacaktır. Daha yüksek PEEP ve artmış inspiriyum, ekspiriyum oranı transpulmoner basıncı artırarak kan akışını aşırı gerilmiş akciğer alanlarından diğer alanlara yönlendirecektir. L tipi hastada akciğer ödemi, hastalığın kendisi ve / veya P-SILI nedeniyle artarsa, ventile olan baby lung kısmı daha da küçülür ve giderek H fenotipine dönüşür. Tüm ventilasyon iş yükünü ventile olan bu kısıtlı alana konsantre etmek, strese maruz kalmayı ve kan akışını artırır, böylece ilerleyici yaralanma potansiyelini oluşturur. Zamanla VILI ve kontrolsüz viral hastalık ödem ve inflamasyonu tetikler bu da lokal ve yaygın tromboz, yoğun sitokin salınımı, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi ve sistemik organ disfonksiyonuna yol açar (eŞekil-2). Hastalığın ilerlediği bu safhada; yüksek PEEP (15 cmH₂O), düşük tidal volüm (6 ml/kg) ve pron pozisyon uygulaması önerilebilir. Hastalığın tipi ne olursa olsun weaning çok dikkatli yapılmalıdır.

Sonuç olarak; COVID-19 farklı patogenezeyle seyreden yeni bir hastalıktır. Bu yazıda Gattinoni tarafından daha önce öne sürülen H ve L fenotipleriyle ilgili patogeneze konusunda ayrıntılı bilgi verilmiş ve fenotipe özgü tedavi uygulanması konusunda önerilerde bulunulmuştur.

**John J Marini, Luciano Gattinoni. Management of COVID-19 Respiratory Distress. JAMA. Published online April 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6825
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765302**



Şekil 2: COVID-19 Enfeksiyonunda Progresif Akciğer Hasarı

COVID-19 enfeksiyonu vazoplejiyi, V/Q uyumsuzluğunu ve hipoksemiye indükler. Bu da (viral hastalığa bağlı uyaranlarla birlikte) solunum çabalarını artırır. Progresif akciğer hasarının ('VILI girdabı') aşağı doğru spiralinin başlamasını önlemek için, düşük veya yüksek akış nazal O₂, CPAP veya NIV gibi noninvasif destek uygulanabilir. Transpulmoner stres hafifletilirse, hasta bu şekilde yeterince tedavi edilebilir. Bununla birlikte, güçlü inspiratuar çabalar devam ederse, erken entübasyon, sedasyon ve/veya paralizasyonu gerektirir. Entübasyon gecikirse, VILI girdabı tam oturmuş ARDS'ye doğru ilerler. Dikkat çekici bir şekilde, COVID-19'a ikincil hasar tedavilere rağmen ilerleyebilir.

COVID-19
ve
Pediatri

Gebelerde, fetüslerde ve yenidoğanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu için sınıflandırma sistemi ve vaka tanımı

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

Özet: SARS-CoV-2'nin anneden fetüse bulaşma olasılığı perinatal tıpta tartışılmakta olan bir kavramdır. Birinci veya ikinci trimesterdeki maternal SARS-CoV-2 enfeksiyonu, düşük, erken doğum, doğumsal defekt veya konjenital enfeksiyona neden olabilir. Geç gebelikteki maternal enfeksiyon ise, yenidoğanda aktif enfeksiyon nedeniyle klinik sorunlar oluşturabileceği gibi sağlık çalışanları için de risk oluşturmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısında serolojinin rolü hala belirsizdir ve sonuç olarak serolojinin yenidoğanların tanısındaki rolü bilinmemektedir. Maternal, fetal ve neonatal enfeksiyon sınıflandırma sisteminin sağlık uzmanlarına hastaları değerlendirme, uygun enfeksiyon kontrol önlemlerini belirleme, fetus ve yenidoğanlar için uygun takip planlama açısından yardımcı olması amaçlanmıştır. Maternal enfeksiyonların etkilerinin ortaya konulması ile de epidemiyolojik çalışmalara yol gösterici olması planlanmıştır. Bu sistem doğum öncesi veya doğumdan sonraki 2-3 hafta içinde teşhis edilen maternal SARS-CoV-2 enfeksiyonu içindir. Kategoriler: 1) Kesin, doğrulayıcı mikrobiyoloji ile güçlü enfeksiyon kanıtı 2) Muhtemel, güçlü enfeksiyon kanıtı ancak doğrulayıcı mikrobiyolojik kanıtı eksik 3) Olası, enfeksiyonu düşündüren ancak eksik kanıt 4) Olası olmayan, tanı için az destek ama enfeksiyon göz ardı edilemez 5) Enfekte değil, enfeksiyon kanıtı yok şeklinde adlandırılmıştır. Anne sütü, anne deri sürüntüsü veya rektal sürüntünün test edilmesinin, maternal-fetal-neonatal SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tanısında rolleri belirsiz olduğundan, sınıflandırmaya dahil edilmemiştir. Sınıflandırma sistemi Tablo 1'de sunulmuştur.

Sonuç olarak, bu hızlı ve kolay erişilebilir sistemin, yenidoğanları yönetmek, ailelerin ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının güvenliğini sağlamak için iyi klinik uygulama parametreleri ve kılavuzlarının geliştirilmesini kolaylaştıracağına inanılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemi, güvenilir tanı testlerinin mevcudiyetine bağlıdır ve sistemin ortaya çıkacak yeni bilgiler, yöntemler ve deneyimler ile düzenlenebileceği düşünülmektedir.

Prakesh S. Shah, Yenge Diambomba, Ganesh Acharya, Shaun K. Morris, Ari Bitnun. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99:565–568. [https:// DOI: 10.1111/aogs.13870](https://doi.org/10.1111/aogs.13870)

Tablo.1 Maternal-Fetal-Neonatal SARS-CoV-2 Enfeksiyonları için Sınıflandırma Sistemi

Hasta	Kategori	Vaka tanımı
Gebelik sırasında maternal enfeksiyonlar		
Semptomatik anne	Kesin	Bir solunum yolu örneğinde virüsün PCR ile saptanması (nazofaringeal/nazal/bronkoalveoler lavaj)
	Olası	Test yapılmadı
	Olası olmayan ^a	Bir solunum yolu örneğinde virüsün PCR ile saptanmaması ve başka bir neden tespit edilememesi
	Enfekte olmayan ^a	Bir solunum yolu örneğinde virüsün PCR ile saptanmaması ve başka bir neden tespit edilmesi
Temas öyküsü pozitif olan asemptomatik anne	Kesin	Bir solunum yolu örneğinde virüsün PCR ile saptanması
	Olası olmayan ^a	Tek solunum yolu örneğinde virüsün PCR ile saptanmaması
	Enfekte olmayan	Farklı zamanlarda alınan iki solunum yolu örneğinde virüsün PCR ile saptanmaması
Intrauterin Fetal Ölüm/ Ölü Doğumla Konjenital Enfeksiyon		
Fetal dokular veya otopsi materyali	Kesin	Virüsün fetal veya plasental dokuda PCR ile saptanması veya dokudaki viral partikülün elektron mikroskopla tespiti veya fetal/plasental doku kültüründe viral titre olması
	Olası	Fetustan alınan yüzeysel sürüntüde veya plasentanın fetus tarafından alınan sürüntüde PCR ile virüsün saptanması
	Olası olmayan	Virüsün sadece plasentanın maternal tarafından alınan sürüntüde PCR ile saptanması ve testin yapılmaması veya fetal veya plasental dokudan PCR ile virüsün saptanmaması
	Enfekte olmayan	Otopside fetal doku(lar)da virüsün PCR veya elektron mikroskopla saptanmaması
Canlı Doğan Yenidoğanda Konjenital Enfeksiyon		
SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan anne ve yenidoğanda enfeksiyonun klinik özellikleri	Kesin	Virüsün göbek kordonu kanında ^a veya doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde alınan yenidoğan kanında veya membran ^b yırtılmasından önce alınan amniyotik sıvıda PCR ile saptanması
	Muhtemel	Doğumda nazofaringeal sürüntüde (bebeği temizledikten sonra alınan) VE membran veya plasental doku rüptürü öncesinde sezaryen ile doğan bir yenidoğanda plasentanın fetal tarafından alınan sürüntü örneğinde virüsün PCR ile tespit edilmesi
	Olası ^a	Doğumda nazofaringeal sürüntüde virüsün PCR ile saptanmaması (bebeği temizledikten sonra alınan) ANCAK göbek kordonu kanında veya doğumdan sonraki ilk 12 saatte yenidoğan kanında veya plasenta dokusunda anti-SARS-CoV-2 IgM antikorlarının varlığı
	Olası olmayan	Doğumda nazofaringeal sürüntüde (bebeği temizledikten sonra alınan) veya göbek kordon kanında veya doğumun ilk 12 saatinde yenidoğan kanında veya amniyotik sıvıda virüsün PCR ile saptanmaması VE antikor testi yapılmaması
	Enfekte olmayan	Doğumda nazofaringeal sürüntüde (bebeği temizledikten sonra alınan) veya göbek kordon kanında veya doğumun ilk 12 saatinde yenidoğan kanında veya amniyotik sıvıda virüsün PCR ile saptanmaması VE göbek kordon kanında veya doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde alınan yenidoğan kanında anti-SARS-CoV-2 IgM saptanmaması
Enfeksiyonun klinik özellikleri olmayan SARS-CoV-2 enfeksiyonlu anne ve yenidoğan	Kesin	Kordon kanında ^a veya doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde alınan yenidoğan kanında virüsün PCR ile saptanması
	Muhtemel	Membran rüptürü öncesinde alınan amniyotik sıvı içinde virüsün PCR ile saptanması ANCAK göbek kordon kanında veya doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde alınan yenidoğan kanında saptanmaması
	Olası	Göbek kordon kanında anti-SARS-CoV-2 IgM varlığı veya plasenta dokusunda virüsün PCR ile saptanması ANCAK göbek kordon kanında veya doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde alınan yenidoğan kanı veya amniyotik sıvıda virüsün PCR ile saptanmaması
	Olası olmayan	Göbek kordon kanında veya doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde alınan yenidoğan kanında veya membran ^b rüptürü öncesinde alınan amniyotik sıvıda virüsün PCR ile saptanmaması VE seroloji bakılmaması
	Enfekte olmayan	Göbek kordon kanında veya doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde alınan yenidoğan kanında veya membran ^b rüptürü öncesinde alınan amniyotik sıvıda virüsün PCR ile saptanmaması VE kordon kanında anti-SARS-CoV-2 IgM saptanmaması
Anne Karınında Edinilmiş Yenidoğan Enfeksiyonu		
SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan anne ve yenidoğanda	Kesin	Doğumda (bebeği temizledikten sonra alınan) VE ilk 24-48 saatte nazofaringeal sürüntüde virüsün PCR ile saptanması VE klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
	Muhtemel	Doğumda (bebeği temizledikten sonra alınan) nazofaringeal sürüntüde virüsün PCR ile saptanması ANCAK ilk 24-48 saatte saptanmaması VE klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
enfeksiyonun klinik özellikleri	Olası	Doğumda nazofaringeal sürüntüde virüsün PCR ile saptanmaması VE doğumda anne vajinal/plasenta/kordon/deri sürüntüsünde virüsün PCR ile saptanması VE klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
	Olası olmayan	Doğumda (bebeği temizledikten sonra alınan) nazofaringeal sürüntüde VE doğumda anne vajinal/plasenta/kordon/yenidoğan nazofaringeal/deri sürüntüsünde virüsün PCR ile saptanmaması VE klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması
	Enfekte olmayan	Doğumda (bebeği temizledikten sonra alınan) nazofaringeal sürüntüde VE doğumda anne vajinal/plasenta/kordon/yenidoğan nazofaringeal/deri sürüntüsünde virüsün PCR ile saptanmaması VE klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanması
Enfeksiyonun klinik özellikleri olmayan SARS-CoV-2 enfeksiyonlu anne ve yenidoğan	Kesin	Doğumda (bebeği temizledikten sonra alınan) VE 24-48 saatlikken alınan nazofaringeal sürüntüde virüsün PCR ile saptanması
	Olası	Doğumda (bebeği temizledikten sonra) alınan nazofaringeal sürüntüde virüsün PCR ile saptanması VE 24-48 saatlikken saptanmaması
	Enfekte olmayan	Doğumda alınan nazofaringeal sürüntüde virüsün PCR ile saptanmaması VE doğumda vajinal sürüntünün herhangi birinde anne/plasenta sürüntüsü/deri/kordon sürüntüsünde virüsün PCR ile saptanmaması
Doğum Sonrası Edinilmiş Yenidoğan Enfeksiyonu		
≥48 saatlik olan yenidoğanlarda enfeksiyonun klinik özellikleri (Ebeveyn veya bakımveren SARS-CoV-2 enfeksiyonu olabilir veya olmayabilir veya test edilmemiştir	Kesin	Solunum yolu örneği doğumda PCR ile negatif saptanan bir yenidoğanda doğumdan sonra ≥48 saatte nazofaringeal/rektal sürüntüde PCR ile virüsün saptanması
	Muhtemel	Doğumda test edilmeeyen bir yenidoğanda doğumdan sonra ≥48 saatte nazofaringeal/rektal sürüntüde PCR ile virüsün saptanması
	Enfekte olmayan	Doğumdan sonra ≥48 saatte nazofaringeal/rektal sürüntüde PCR ile virüsün saptanmaması ve diğer nedenin tanımlanması

- Şüpheli durumlarda, test sınırlılıkları nedeniyle tekrar etmek gerekebilir .
- Steril önlemlerle ve kordon temizlenmesi sonrasında alınır.
- Membran rüptüründen önce yapılan sezaryen ile alınan numuneyi içerir

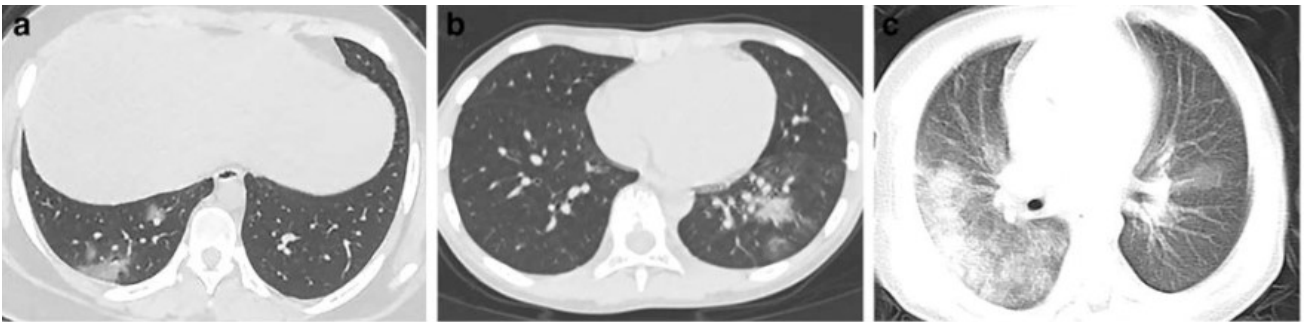
Çocuklarda Yeni Koronavirüs Pnömonisinin (COVID-19) BT Özellikleri

Özetleyen: Uzm. Dr Mina Hızal (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları

Özet: COVID-19 ile enfekte hastaların önemli kısmında akciğer bilgisayarlı tomografisinde (BT) anormallik olması nedeni ile akciğer BT'si hastalığın erken tanı ve takibinde önemli bir araç haline gelmiştir. Boğaz sürüntüsü yolu ile alınan PCR tetkikin ilk teste pozitiflik oranı %30-60 arasında değişmekte iken; COVID-19 tanısında akciğer BT'sinin duyarlılığı, özgünlüğü ve güvenilirliği sırasıyla %97, %25, %68 olarak bildirilmektedir. Akciğer tomografisi ile PCR testi pozitif olmadan, hatta asemptomatik dönemde bile anormal bulgular tespit edilebilmektedir. Bu nedenle akciğer BT bulguları hastalığın tanı kriterlerine eklenmiştir. Çocukların çoğu, hastalığı hafif ve orta şiddette birkaç haftada atlatabilmektedir. Çok az çocuk hastada ARDS ve çoklu organ yetmezliği gibi ağır bulgular bildirilmiştir. Bu yazıda çocuk hastalarda COVID-19'un önlenmesi ve kontrolünde radyolojinin yeri aydınlatmaya çalışılmıştır. Pediatrik hastalarda COVID-19'un BT bulgularının değişken ve özgüllüğünün düşük olduğu saptanmıştır. Bazı hafif vakalarda akciğer BT bulgularının normal olduğu bildirilmiştir. Akciğer tutulumu olan çocuklarda, subplevral bölgeyi de etkileyen ve esas olarak posterior ve periferik bölgelerde izlenen buzlu cam görünümü en sık izlenen bulgudur. Yetişkinler ile karşılaştırıldığında; çocuk hastalarda izlenen buzlu cam görünümü daha lokalize, daha düşük atenüasyonlu ve daha az lobüler tutulum göstermektedir. Küçük nodüler buzlu cam alanlarının çocuk hastalarda anlamlı olabileceğinden bahsedilmiştir. Çocuk hastalarda ayrıca konsolidasyon, konsolidasyonlu buzlu cam görünümü veya interlobüler septal kalınlaşma gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalığın ilerlediği çocuklarda buzlu cam opasiteleri genişleyerek ve atenüasyonunu artırarak multiple konsolidasyon alanlarına dönüşebilmektedir. Ayrıca zamanla akciğerin interstisyel tutulumu daha belirgin hale gelebilmektedir. Çok az sayıda hastada ise yaygın akciğer konsolidasyonu gelişerek "beyaz akciğer" görünümü oluşabilmektedir. İyileşme döneminde ise, akciğer lezyonları tamamen ortadan kaybolabilmekte veya sadece lineer opasiteler şeklinde görülebilmektedir. Ek olarak bazı vakalarda yüksek çözünürlüklü BT'de bronkopnömoniye benzer olarak bronkovasküler demet boyunca gözüken düzensiz opasite görünümü izlenebilmektedir. Çocuklarda eşlik edebilecek başka enfeksiyonlara ait bulguların da görülebileceği akılda tutulmalıdır. Çocuklarda yetişkin hastalara göre tipik BT özelliklerinin daha az görüldüğü unutulmamalıdır ve çocuk hastaların tanısında tek başına BT'ye güvenilmemelidir. PCR sonucu negatif olan şüpheli vakaların tanı ve tedavi aşamasında akciğer BT'si destek bilgi sağlayabilmektedir, ancak hala son tanı nükleik asit tespitine dayanmaktadır. Hastalığın çocuklarda daha hafif seyretmesi nedeni ile, radyasyon riski ve akciğer tomografisi gereksinimi arasında denge kurulması gerekmektedir. Çocuklar için gerekirse düşük doz BT çekilmesi daha uygun olabilir. Takip döneminde görüntüleme sadece klinik bozulma izlenmesi durumunda gereklidir ve mümkün olduğu kadar az sıklıkla kullanılmalıdır. Hastalığın nazokominal yayılımını engellemek ve duyarlı olan bu popülasyonu gereksiz radyasyona maruz bırakmamak için iyi klinik endikasyonlar her zamankinden daha önemlidir.

Sonuç olarak; çocuk hastalarda akciğer tutulumu erişkinlere göre daha hafiftir ve bu nedenle akciğer tomografisi daha dikkatli kullanılmalıdır.

Ya-ni Duan, Yan-qiu Zhu, Lei-lei Tang, Jie Qin. CT features of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in children. European Radiology .<https://doi.org/10.1007/s00330-020-06860-3>.



a.14 yaşında kız, sağ akciğer alt lobda subplevral yerleşimli dağınık buzlu cam opasitesi
b.10 yaş erkek, sol akciğer alt lobda buzlu cam alanı ile çevrilli halo işaretli konsolidasyon
c.1 yaş erkek, "beyaz akciğer" bulgusu; her iki akciğerde diffüz konsolidasyon ve buzlu cam

COVID-19 pandemisinin perinatal yönleri: Perinatal-yenidoğan uzmanları için pratik bir kaynak

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

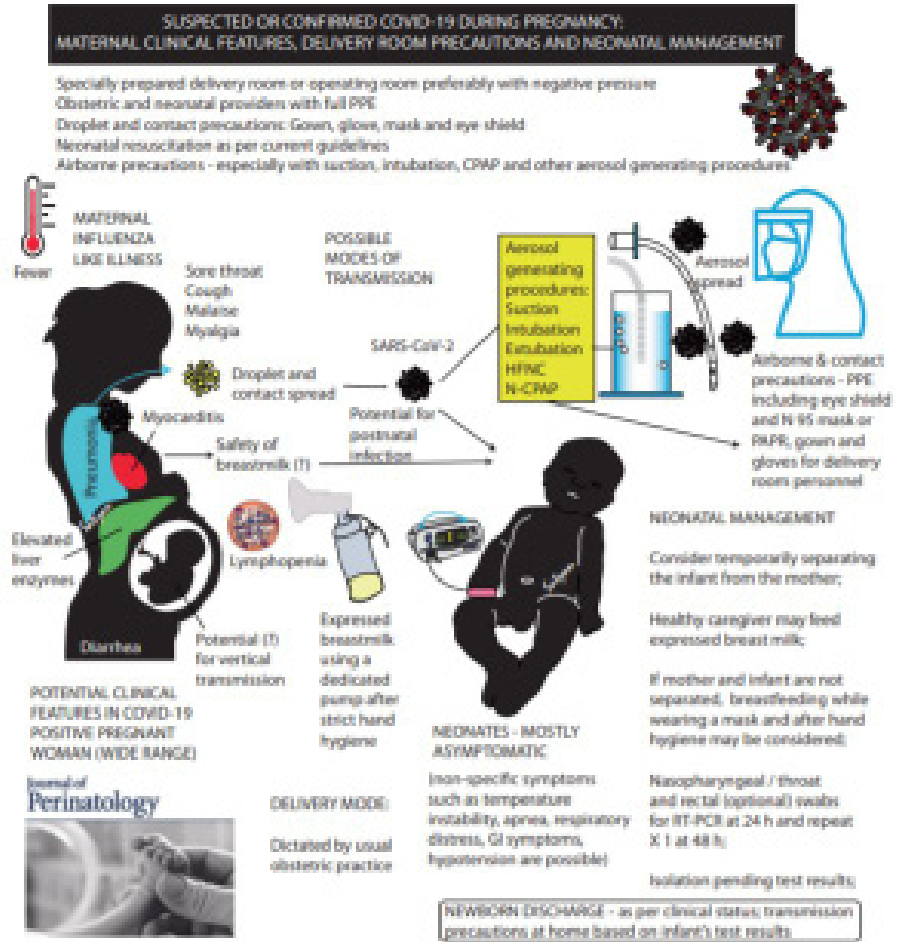
Özet: COVID-19'un perinatal etkileri ilgili bilgiler sınırlıdır. Bu özetle COVID-19'un perinatal etkilerine yönelik bazı sorulara mevcut literatür eşliğinde yanıtlar aranmıştır. SARS-CoV-2 gebelikte doğum öncesi anneden bebeğe geçer mi? Son trimesterde COVID-19 pnömonisi olan dokuz gebenin sunulduğu bir yayında hiçbir gebenin amniyotik sıvı ve kord kanında ve yenidoğanların boğaz sürüntüsünde virüs saptanmadığı bildirilmiştir. COVID-19 ile enfekte olan 16 gebenin, enfekte olmayan 45 gebe ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada yalnızca bir gebede ağır pnömoni olduğu ve değerlendirilen 10 yenidoğanın hiçbirinde virüs saptanmadığı belirtilmiştir. Otuz üç yenidoğanın bildirildiği bir çalışmada ise 3 yenidoğanda erken başlangıçlı COVID-19 tespit edildiği bildirilmiş ancak bu bebeklerde örnekleme doğum sonrası kısa süre içinde yapılmadığı için doğum öncesi anneden bebeğe geçişi kesin gösterememektedir. Medikal literatür dışında iki yenidoğanda doğum öncesi anneden bebeğe geçiş olabileceği bildirilmiştir. İlk yenidoğanda örnekleme 30 saatlik iken yapıldığından doğum sonrası geçiş de olabileceği belirtilmiştir. Ancak bildirilen ikinci yenidoğanın annesinde de COVID-19 olup bebeğin örneklemesinin doğumdan birkaç dakika sonra yapıldığı belirtilmiştir. Başka bir yayında ise nazofaringeal sürüntüde iki defa RT-PCR negatif olan bir yenidoğanın SARS-CoV-2 IgM, IgG düzeyleri 2 saatlikken pozitif saptanmış; ancak amniyotik sıvı, kord kanı ve plasenta değerlendirilmemiştir. Bu durumun IgM test yöntemindeki teknik zorluklar nedeni ile olabileceği bildirilmiştir. Bu sınırlı çalışmalarla SARS-CoV-2'nin son trimesterde doğum öncesi anneden bebeğe geçişinin olmadığı düşünülmektedir ancak gebeliğin daha erken dönemleri ile ilgili henüz veri bulunmamaktadır. Gebelik ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonu için risk faktörü müdür? Gebelik kısmi immün yetmezliğin görüldüğü bir dönem olup bu dönemde geçirilen viral ya da bakteriyel pnömoniler hayatı tehdit edici olabilir. Dokuz COVID-19 pnömonisi olan gebenin sunulduğu yayında gebelerin hiçbirinde ağır pnömoni saptanmamış ve hiçbirisi ölmemiştir. Yine 16 gebenin sunulduğu yayında hiçbir gebede çok ağır pnömoni saptanmamıştır. Mevcut bulgularla gebeliğin COVID-19'lu gebelerde daha ağır hastalığa neden olduğu söylenemez. COVID-19 enfeksiyonunun doğumdaki tehlikeleri nelerdir? Bildirilen yayınlarda yenidoğanların 1. ve 5. dakika apgar skorlarının normal olduğu belirtilmiş ve COVID-19 olan ve olmayan gebelerden doğan yenidoğanlarda fetal distres, mekonyum boyalı amniyotik sıvı, erken doğum ve neonatal asfiksi açısından fark saptanmamıştır. Ancak sınırlı sayıdaki bu çalışmalarda sezaryen doğum endikasyonları tam olarak bildirilmemiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yenidoğanlar için tehlikeleri nelerdir? COVID-19'lu dokuz gebeden doğan 10 yenidoğanın bildirildiği yayında 4 bebek zamanında, 6 bebek erken doğmuştur. Altı bebekte RDS gelişmiş, bunların ikisinde ateş, ikisinde trombositopeni ile karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır. Beş hasta sağlıklı taburcu edilmiş, 4 hasta hastanede stabil takip edilmekteyken bir hasta kaybedilmiştir. Ancak hastaların hiçbirinde SARS-CoV-2 tespit edilmemiştir. Bu komplikasyonların COVID-19 ile ilişkisi şüpheli bulunmuştur. Başka bir yayında bir yaşından küçük çocuklarda hastalığın daha ağır seyrettiği bildirilmiş ancak yenidoğanlar ayrıca belirtilmemiştir. Otuz üç yenidoğanın sunulduğu yayında 3 yenidoğanda pnömoni tespit edilmiş ve viral testlerindeki pozitiflik bir süre devam etmiştir. Ancak bu hastaların solunum semptomu olmadığı ve tipik radyolojik bulgularının olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgularla hastalığın yenidoğanlardaki seyrini tanımlamak güçtür. SARS-CoV-2 anne sütü ile bulaşır mı? Yalnızca bir yayında altı annenin ilk emzirme sonrası alınan anne sütünde virüs saptanmadığı bildirilmiştir. Veriler anne sütünde geçiş olup olmadığını göstermek için yetersizdir.

Sonuç olarak; COVID-19'un perinatal etkileri ile ilgili bilgiler kısıtlıdır ve sürekli yenilenmektedir. Bu konuda yapılacaklar ve alınabilecek önlemler konusunda sık sık güncellenen CDC, ABM, ACOG, WHO, UK NHS/RCOG, NHS, NIH, AAP rehberlerinin takip edilmesi önerilmektedir. Ekte COVID-19'lu gebe ve yenidoğanlarda doğum odası ve yenidoğan bakımı için önerilerin şekilleri verilmiştir.

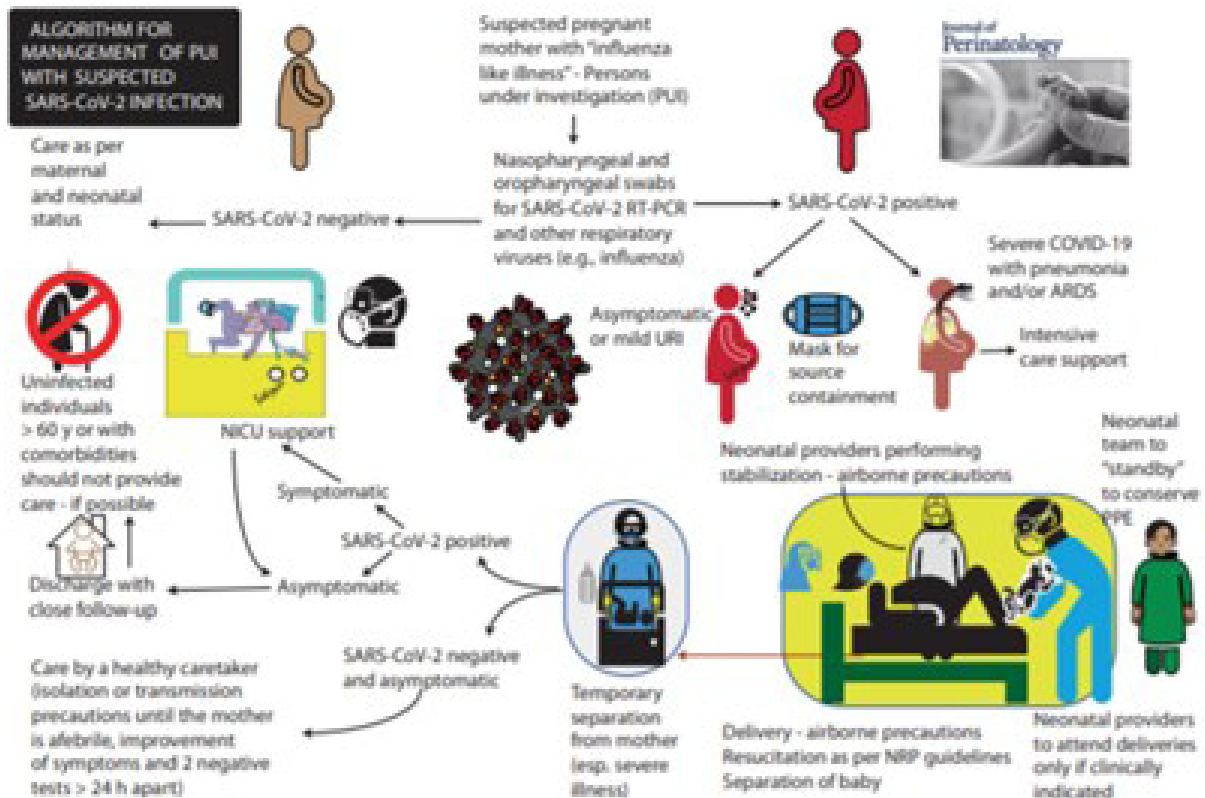
Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, et al. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal-neonatal specialists. J Perinatol. 2020 Apr 10. doi: 10.1038/s41372-020-0665-6 <https://www.nature.com/articles/s41372-020-0665-6.pdf>

COVID-19 şüphesi olan gebe doğum yaparken özel olarak hazırlanan, mümkünse negatif basınçlı doğum odası ya da ameliyathane tercih edilmelidir. Kadın doğum ve çocuk doktorları tüm kişisel koruyucu ekipmanları giymelidir. Damlacık ve temas izolasyonu önlemleri alınmalıdır. Apirasyon, entübasyon gibi aerosol riski olan işlemlerde dikkatli olunmalıdır.

Fig. 1 Infographic showing maternal clinical features, possible modes of spread to the neonate and neonatal management of suspected or confirmed COVID-19. There is a wide range of illness among mothers from asymptomatic to pneumonia to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). Term neonates born to COVID-19 mothers are usually asymptomatic. PPE personal protective equipment, CPAP continuous positive airway pressure, HFNC high flow nasal cannula, PAPR powered air purifying respirator.



Doğum yapan annenin testi pozitif saptanmışsa maske giymeli ve doğum odasında mümkün olan en az sayıda personel bulunmalıdır. Yenidoğan bebek hemen izole edilip ayrı bir odaya alınmalıdır. Bebekten SARS-Cov-2 için ilk örnek 24 saat içinde alınıp doğumdan 48 saat sonra tekrar edilmelidir. Bebeğin testi negatif gelir ve asemptomatikse taburcu edilebilir. Bu süreçte annenin testi negatifleşip, semptomları geçinceye kadar enfekte olmayan başka biri bebeğe bakabilir. Bebeğin testi pozitif gelir ancak asemptomatikse yine taburcu edilebilir. Ancak tercihen 60 yaşını geçmemiş ve komorbid hastalığı olmayan biri tarafından bakılmalıdır. Bebek semptomatikse yenidoğan yoğun bakıma yatırılır.



COVID-19
ve
Çalışan Sağlığı

COVID-19 Tedavisinde Görev Alan Sağlık Çalışanlarında Solunum veya Damlacık İzolasyonu?

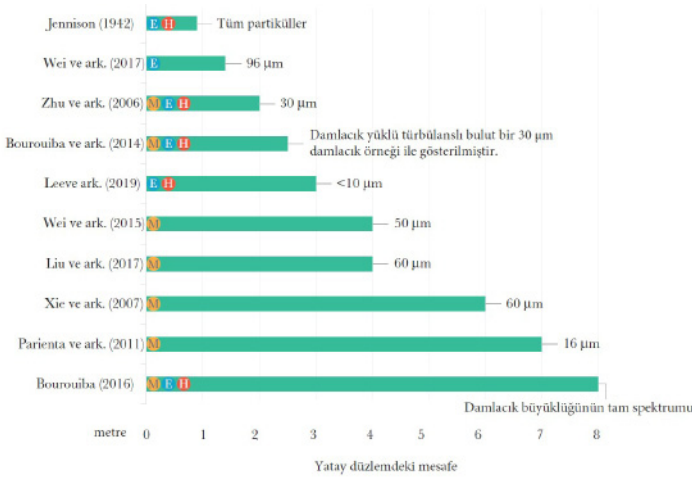
Özetleyen: Uzm. Dr. Abdulsamet Sandal (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)

Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanı, İş ve Meslek Hastalıkları Yan Dal Uzmanı

Özet: Yakın geçmişteki diğer koronavirüs salgınları olan SARS ve MERS'te olduğu gibi COVID-19 enfeksiyonu ile sağlık çalışanlarında ölüm bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), COVID-19 şüpheli hastalara bakım veren sağlık çalışanları için temas ve damlacık izolasyon önerileri içeren rehberler yayınlamıştır. Rutin bakım için medikal maske; endotrakeal entübasyon, bronkoskopi veya havayolu aspirasyonu gibi aerosol üreten işlemlerde damlacık izolasyonu yanı sıra respiratör (solunum izolasyonu) önerilmektedir. Damlacık izolasyonu için, büyük damlacıkların yatay düzlemde maksimum 1 metre saçılacağı kanaatiyle enfekte hasta ile arada 1 metre mesafenin korunması önerilmektedir. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yayınlanan ilk rehberler ise hastanın maske takması ve sağlık çalışanlarının solunum izolasyonu tedbirlerini uygulaması şeklinde daha ihtiyatlı bir yaklaşım önermektedir. Bu yazıda WHO, CDC ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) tarafından sağlık çalışanlarının COVID-19 enfeksiyonundan korunması için damlacık izolasyonu kapsamında önerilen 1 metrelik mesafenin korunması kuralını destekleyen bilimsel kanıtların incelenmesi amaçlanmıştır.

Yazarlar, sistematik derleme metodolojisi açısından PRISMA kriterlerini uygulamışlardır. Solunumsal damlacıkların yatay düzlemde kat edebildikleri mesafe konusunda Mart 2020'ye kadar olan İngilizce literatürü Pubmed ve Scopus veri tabanlarından araştırmışlardır. Sistematik derlemeye damlacık saçılımının yatay düzlemdeki mesafesinin ölçüldüğü orijinal araştırmaların dahil edilmesi planlanmıştır. Veri tabanı araması sonucu ulaşılan 393 makale incelenerek bu kriterleri karşılayan 10 araştırma değerlendirilmeye alınmıştır.

Derlemeye dahil edilen araştırmalarda; araştırmanın deneysel veya model temelli olması, modelleme için kullanılan metodoloji, verilerin insan deneklerden elde edilmesi ve yatay düzlemdeki saçılmanın mesafesi konularına odaklanılmıştır. İncelenen 10 araştırmanın 4'ü model temelli, 2'si deneysel, 4'ü ise hem model temelli hem de deneyseldir. Deneysel araştırmalardan 5'inde insan denekler farklı metodolojilerle kullanılmıştır. Sekiz araştırma, 60 mikrondan daha küçük damlacıklar için 2 metreden daha fazla bir yatay saçılım mesafesini tartışmaktadır. Model temelli 7 araştırmada damlacıkların yatay saçılım mesafesi 2 ile 8 metre arasında değişmektedir. Derlemeye dahil edilen 10 araştırmanın damlacıkların yatay düzlemdeki saçılım mesafesi ile ilgili sonuçları Şekil'de özetlenmiştir. Derlemede; WHO, CDC ve ECDC'nin SARS, MERS ve COVID-19 için solunumsal koruyucu donanım önerileri aşağıdaki Tablo'da özetlenmiştir.



Şekil. Damlacıkların yatay düzlemde saçılımının boyutu.

Tablo. Koronavirüsler için Maske/Respiratör Kullanımı: WHO, CDC ve ECDC Önerileri.

Patojen	WHO		CDC		ECDC	
	Düşük Risk	Yüksek Risk ^a	Düşük Risk	Yüksek Risk	Düşük Risk	Yüksek Risk
Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)	Respiratör ^d	Respiratör	Respiratör	Respiratör	-	-
Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)	Maske	Respiratör	Respiratör	Respiratör	Maske/Respiratör ^c	Respiratör
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	Maske	Respiratör	Maske	Respiratör	Maske/Respiratör ^d	Respiratör

^aYüksek risk, aerosol üreten durumları içermektedir. Örneğin, endotrakeal entübasyon, bronkoskopi, havayolu aspirasyonu, nebulizatörle tedavi uygulanması, entübasyon öncesi manüel ventilasyon, hastayı pron pozisyona çevirme, hastayı ventilatörden ayırma, non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon, trakeotomi, kardiyopulmoner resüsitasyon¹

^bN 95/99/100 veya FFP 2/3 ^cAçık bir öneride bulunulmamıştır. İşyeri ön değerlendirmesi sonrasında tanımlanan maruz kalım riskine göre tercih edilmektedir.

^dCOVID-19 olası veya kesin tanımlı olguya temas eden sağlık çalışanları cerrahi maske veya mevcutsa FFP2 maske takmalıdır.

İncelenen çalışmaların çoğunda damlacıkların yatay düzlemde ulaştıkları mesafenin 2 metreden fazla olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle yazarlar damlacık izolasyonu kapsamında önerilen 1 metrelik mesafenin, çalışmalarda farklı metodolojiler kullanılmış olmakla birlikte, mevcut bilimsel kanıtları temel almadığını belirtmektedir. Derlemede, bir metrelik mesafe kuralı ile ilgili bazı yayınların, 1942 yılında Jennison tarafından yayınlanan araştırmayı kaynak göstermesine rağmen bu araştırmanın sonuçlarının ve bu sonuçlara ulaşmak için kullanılan metodolojinin dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca, derlemede konunun incelenmesi için kullanılan deneysel ve model temelli farklı yöntemler ile damlacık ve solunum yolu ile yayılımın göreceliliği tartışılmaktadır.

Sonuç olarak; bu derleme, izolasyon açısından önerilen mesafe konusundaki rehber önerilerinin sınırlı bilimsel dayanağını ve damlacık izolasyonunun SARS-CoV-2 için uygun olmadığına dair artan kanıtları ortaya koymaktadır. İzolasyon mesafesi konusunda mevcut öneriler ile damlacık yolu ve solunum yolu ile bulaş ile ilgili mevcut paradigmanın güncellenmesi için saçılım mesafelerini, özellikle çok sayıda insan denekle ve çeşitli durumlar için, araştıran deneysel çalışmalar yapılmalıdır.

Bahl, P., Doolan, C., de Silva, C., et al. (2020). Airborne or Droplet Precautions for Health Workers Treating Coronavirus Disease 2019?. The Journal of Infectious Diseases, jiaa189. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa189>

COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarının ve ön sıralarda mücadele eden diğer çalışanların başlıca riskleri

Özetleyen: Uzm. Dr. Zehra Nur Töreyn. (TTD Erken Kariyer Görev Grubu üyesi)
Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Meslek Hastalıkları Polikliniği

Özet: Dünya genelinde COVID-19 olgu ve ölümleri düzenli takip ediliyor olmasına karşın, çeşitli maruziyet senaryolarını barındıran farklı iş kollarındaki çalışanların bu veriler içerisindeki yerini bilmemekteyiz. Sağlık çalışanları, gerek enfeksiyon gerekse ölüm riskleri nedeniyle pandemiyle mücadelenin en ön sıralarında yer almakta; hastane kaynaklı bulaş riskine ek olarak artan iş stresi ve ruhsal bozukluklarla da baş etmek zorundadırlar. Ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren ya da temas nedeniyle karantinada olanlar nedeniyle iş gücünde meydana gelen kayıplar, geride kalan sağlık çalışanlarının iş yükü, dolayısıyla iş stresinde artışa neden olmaktadır. KKE yetersizliği de çalışanların ruh sağlığını olumsuz etkilemektedir. Sağlık çalışanlarına ek olarak, hava, deniz, kara taşımacılığı, çocuk-yaşlı bakım hizmetleri, eğitim ve temizlik sektörlerinde çalışanlar, polis ve itfaiyeciler de COVID-19 açısından risk altındadır. Pandeminin yol açtığı küresel ekonomik kriz de farklı sektörlerden çalışanların sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bu durum en çok da düşük vasıflı, düşük gelirli, kayıt dışı çalışan, toplumun hassas bireylerini etkilemektedir. Aniden ortaya çıkan yaygın pandemi durumu ve bu nedenle artan işsizlik psikiyatrik bozukluklarda alevlenmelere yol açabilmektedir. Evden çalışan bireylerde ise sosyal izolasyon ve iş yeri etkileşiminden yoksun kalma durumu nedeniyle psikiyatrik sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Tüm bu olumsuzluklara karşın bu dönemde elde edilen deneyimler ve yapılan organizasyonel düzenlemeler sonucunda, iş yerleri, ileride karşılaşılabilecek enfeksiyon hastalıklarına daha hazırlıklı duruma gelmektedir. Bu kazanımlar arasında; çalışanların aşılama oranlarında artış ve iş yerlerinde kişisel hijyen ve fiziksel mesafe kurallarının daha iyi uygulanabilmesi yer almaktadır. Ayrıca, iş yerlerinde giderek yaygınlaşan çevrimiçi toplantılar sayesinde kara ve havayolu taşımacılığı daha az kullanılır duruma gelmiştir. Bu durumun motorlu taşıtların karbon salınımlarında azalma sağlayarak, çevre sağlığının korunmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

Sonuç olarak; COVID-19'un işçi sağlığı boyutu hakkında bildiklerimiz son derece sınırlıdır. İş sağlığı profesyonelleri COVID-19 pandemisinin yol açtığı işçi sağlığı sorunlarına yönelik araştırmalar yapmaya teşvik edilmelidir.

Sim MR. Occup Environ Med 2020;77:281–282. doi:10.1136/oemed-2020-106567

Amerika Birleşik Devletleri'nde enfeksiyona veya hastalığa maruz kalan çalışan yükünün kestirilmesi: COVID-19 enfeksiyonu riski için bir anahtar faktör

Özetleyen: Uzm. Dr. Abdulsamet Sandal (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanı, İş ve Meslek Hastalıkları Yan Dal Uzmanı

Özet: COVID-19 enfeksiyonu ya da hastalığına mesleki maruz kalım yükünün (kaç çalışanın potansiyel olarak maruz kaldığı ve bu çalışanların hangi işlerde çalıştığı) ortaya konması, uygun işyeri önlemleri ile yönetsel önlemlerin belirlenmesi konusunda yol göstericidir. Bu önlemler, işyeri içerisinde ve işyerinden dış ortama yayılmanın azaltılmasında faydalı olabilir. Geçmişte eyaletler düzeyindeki istihdam verileri; Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 10. Federal Bölgesi'nde kimyasal, fiziksel, ergonomik ve psikososyal tehlikelere maruz kalan çalışanların sayısını kestirmek için kullanılmıştır. Bu çalışmada da yazarlar aynı yöntemi izleyerek işyerinde ayda bir kereden daha fazla hastalık veya enfeksiyona maruz kalan çalışan sayısının kestirilmesini amaçlamıştır.

Çalışmada, iki farklı veri kaynağından yararlanılmıştır. İstihdam verileri, Çalışma İstatistiği Bürosu Mesleki İstihdam Verileri İstatistiği (Bureau of Labor Statistics, Occupational Employment Statistics) veri tabanından elde edilmiştir. İşyerinde hastalık ve enfeksiyona maruz kalmanın kestirilmesi için O*NET isimli veri tabanı kullanılmıştır. Birkaç yılda bir verileri yenilenen bu veri tabanı, 2001 ile 2011 yılları arasında 125 bin işyerinden yaklaşık 160 bin çalışanın anket yanıtlarını içermektedir. O*NET, farklı büyüklükteki kamusal ve özel sektöre ait işletmelerin temsiliyetini sağlayan detaylı bir örnekleme yöntemi kullanılmaktadır. Her iki veri tabanında da savunma sektörü ile ilgili veriler bulunmadığından çalışmada bu sektörle ilgili değerlendirme bulunmamaktadır. Ayrıca ülke genelinde toplam 5650 çalışanı içeren iki iş kolu da çalışma dışında bırakılmıştır. Bulaşıcı hastalık maruz kalım sıklığının belirlenmesinde, anketteki "Mevcut işiniz, hastalıklara veya enfeksiyonlara ne sıklıkta maruz kalmanızı gerektirmektedir?" sorusunun yanıtı kullanılmıştır. Anket katılımcıları "hiçbir zaman", "yılda bir veya daha fazla; ancak ayda bir kereden az", "ayda bir veya daha fazla; ancak haftada bir kereden az", "haftada bir kere veya daha fazla; ancak her gün değil", "her gün" yanıtlarından birini seçmiştir. Ankette veriler, her bir iş kolu için ağırlıklı ortalama sıklığı temsil eden 0-100 arası bir skora dönüştürülmüştür. Bahsedilen soru için skoru 50-100 arasında olan iş kolları, hastalık/enfeksiyona ayda bir kereden daha sık maruz kalmaktadır. Bu veri, ulusal istihdam verileri ile birleştirilerek hastalık/enfeksiyona ayda bir kereden daha fazla maruz kalan çalışanların sayısına ulaşılmıştır.

İncelenen verilere göre, Mayıs 2018 itibariyle ABD'deki toplam 144,7 milyon çalışanın %18,4'ü (26.669.810 kişi) ayda birden daha fazla hastalık veya enfeksiyon maruz kalımı olan işlerde çalışmaktadır. Ayrıca, ABD iş gücünün %10'u (14.425.070 kişi) hastalık veya enfeksiyona maruz kalımın en az haftada bir kez olduğu işlerde çalışmaktadır (Tablo). Bu risklere sağlık hizmetlerinde çalışan kişilerin %90'ından fazlası ayda bir kereden, %75'i ise haftada bir kereden daha sık maruz kalmaktadır.

Sonuç olarak; bu çalışmanın sonuçları, ABD iş gücünde farklı sektörlerdeki çalışanların büyük bir bölümünün işyerinde hastalık veya enfeksiyonlara ayda bir kereden fazla maruz kaldığına işaret etmektedir. Bu çalışanlar, halk sağlığı ilkeleri açısından, artmış COVID-19 riski için değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, çeşitli yönetsel nedenlerle (örn. kendileri veya yakınları hastalandığında ücretli izin kullanamama ya da yerini alacak eleman bulunmadığından çalışmaya devam etme), diğer birçok çalışanın da SARS-CoV-2'ye maruz kalabileceği veya COVID-19 bulaşına neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmanın bulguları; her sektörün çalışanların güvenliğini sağlama, hastalığın işyerinde bulaşını engelleme, hasta çalışanların işe gelmemesini sağlama gibi konularda sektöre özgü planlar geliştirmesi gereksinimini vurgulamaktadır.

Baker MG, Peckham TK, Seixas NS. (2020). Estimating the burden of United States workers exposed to infection or disease: A key factor in containing risk of COVID-19 infection. PLoS ONE 15(4): e0232452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232452>

Tablo. İş kolu sınıflamasına göre ayda bir kereden ve haftada bir kereden daha sık enfeksiyon veya hastalığa maruz kalan çalışanların sayısı ve yüzdesi

İş Kolu	İş Kolundaki Toplam Çalışan Sayısı	Ayda bir kereden daha sık maruz kalanlar		Haftada bir kereden daha sık maruz kalanlar	
		#	%	#	%
Sağlık Bakımı Desteği	4.117.450	3.958.560	96,1%	3.160.890	76,8%
Sağlık Bakımı Uygulayıcıları ve Teknik Personel	8.646.730	7.911.430	91,5%	6.728.420	77,8%
Koruma Hizmetleri	3.437.410	1.789.490	52,1%	1.026.660	29,9%
Kişisel Bakım ve Hizmet	5.451.330	2.841.730	52,1%	29.810	0,5%
Toplum Hizmetleri ve Sosyal Hizmetler	2.171.820	704.280	32,4%	168.190	7,7%
Eğitim, Öğretim, Kütüphanecilik	8.779.780	2.048.070	23,3%	--	--
Bina ve Yer Temizliği Hizmetleri ve Bakım	4.421.980	924.290	20,9%	--	--
Ofis ve İdari Destek	21.828.990	3.532.530	16,2%	2.871.400	13,2%
Beşeri, Fizik ve Sosyal Bilim	1.171.910	159.970	13,7%	20.030	1,7%
Bilgisayar ve Matematik	4.384.300	587.970	13,4%	--	--
Ulaşım ve Taşımacılık	10.244.260	930.930	9,1%	118.770	1,2%
İnşaat ve Tahliye	5.962.640	491.990	8,3%	--	--
Üretim	9.115.530	371.480	4,1%	--	--
İşletme ve İktisat	7.721.300	300.900	3,9%	300.900	3,9%
Sanat, Tasarım, Eğlence, Spor ve Medya	1.951.170	57.140	2,9%	--	--
Yöneticiler	7.616.650	59.050	0,8%	--	--
Mimarlık ve Mühendislik	2.556.220	--	--	--	--
Hukuk	1.127.900	--	--	--	--
Gıda Hazırlama ve Servis İşleri	13.374.620	--	--	--	--
Ticaret ve İlgili İşler	14.542.290	--	--	--	--
Çiftçilik, Balıkçılık, Ormancılık	480.130	--	--	--	--
Altyapı, Bakım, Tamir işleri	5.628.880	--	--	--	--
Tüm İş Kolları	144.944.620	26.669.810	18,4%	14.425.070	10,0%

Sağlık çalışanlarını SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korumak için uygulanabilir endikasyonlar

Özetleyen: Uzm. Dr. Zehra Nur Töreyin. (TTD Erken Kariyer Görev Grubu üyesi)
Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Meslek Hastalıkları Polikliniği

Özet: Yeni coronavirus etkeni (SARS-CoV-2) damlacık yoluyla bulaşmakta olup sağlık çalışanlarının COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riski nazal kanül ve noninvaziv ventilasyon (NIV) uygulamaları sırasında artar. Araştırmacılar, geçmişteki MERS ve SARS salgınlarının hastanelerde “süper yayılım olayları” ile seyredebildiği deneyiminden de yola çıkarak, sağlık çalışanları için risk oluşturduğu düşünülen işlemleri ve bu işlemler sırasında uygulanması gereken korunma önlemlerini derlemişlerdir. Bu derlemede Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, İtalya Sağlık Bakanlığı önerileri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Konular üç başlık altında ele alınmıştır.

1. Nazal kanül, yüksek akımlı nazal kanül (HFNC), CPAP ve NIV uygulamaları sırasındaki bulaş riski: Sağlık çalışanlarına bulaş riski; uzamış maruziyet, yetersiz el hijyeni, negatif basınç odalarının ve kişisel koruyucu ekipmanların (KKE) yetersiz olduğu durumlarda artar. Oksijen veya NIV uygulamaları sırasında hastanın soluk havasının iç ortamdaki dağılım uzaklığı da bulaş riskinde belirleyicidir. Bu durumun negatif basınçlı ortamda hasta simülatörleri üzerinde, lazer duman dedektörü kullanılarak değerlendirildiği araştırmalarda ulaşılan sonuçlar:

- 1) Nazal kanül ve yüksek akımlı nazal kanül uygulamalarında (HFNC), akım hızı arttıkça hastanın soluk havası daha uzak mesafelere ulaşıyor.
- 2) Venturi maskesi ile oksijen uygulamasında ve nazal yastıkçıklar ile CPAP uygulamasında akciğer hasarındaki artış soluk havasının dağılım mesafesini kısaltıyor.
- 3) Oronazal maske ile CPAP uygulamasında, akciğer hasarının düzeyinden bağımsız olarak maske üzerindeki deliklerden tüm yönlerde yayılım oldukça düşük konsantrasyonlarda gerçekleşiyor.
- 4) Tam yüz maskesi veya helmet ile NIV uygulamasında IPAP değeri arttıkça daha uzak mesafelere yayılım gerçekleşirken; hastada akciğer hasarının düzeyi arttıkça, soluk havasının ulaşabileceği mesafe kısalıyor.
- 5) Jet nebulizatörle ilaç uygulamaları, soluk havasının yanlamasına sızıntısına neden oluyor. Akciğer hasarının düzeyi arttıkça soluk havası daha uzak mesafelere ulaşabiliyor.
- 6) Öksürme sırasında; maske olmayan simülatörde (hasta) ekshale hava akımı median sagittal düzlemde 68 cm kadar uzaklığa ulaşırken; cerrahi maske kullanıldığında bu mesafe 30 cm, N95 maske kullanıldığında ise 15 cm'e düşüyor (Tablo 1). Yazarlar bu 6 sonuçların ışığında; ventilator desteği gereken hastalarda, oronazal maske ile CPAP veya helmet ile NIV uygulamaları esnasında oda havasının asgari düzeyde kontamine olabileceği çıkarımını yapmıştır. Yazarlar ayrıca, araştırmaların neredeyse tümünün negatif basınçlı ortamda gerçekleştirildiğini vurgulamıştır. Dolayısıyla negatif basınç imkanı olmayan hasta odalarında soluk havası dağılımının ve kontaminasyon riskinin daha yüksek olabileceği konusunda dikkatli olunması önerilmiştir.

2. Temas/damlacık yoluyla meydana gelen COVID-19 bulaşını azaltmaya yönelik önlemler:

Güncel kanıtlar SARS-CoV-2 bulaşının, çapı 5 µm'nin üzerindeki damlacıklar yolu ile gerçekleştiğini desteklemektedir. Kontaminasyonu en aza indirmek üzere önerilen beş önlem bulunmaktadır: 1) Eller sık sık alkol bazlı (> %65) dezenfektanlar kullanılarak temizlenmeli, kontaminasyon söz konusu ise eller su ve sabun ile yıkanmalıdır. Solunum sekresyonlarına temas sonrası eller yıkanmalıdır 2) Göz, ağız ve burna temastan kaçınılmalıdır. 3) Öksürme ve aksırma sırasında mendil ya da dirsek ön yüzü kullanılmalıdır. Sekresyon ile kontamine olmuş mendil çöpe atılmalıdır 4) Solunumsal semptom varlığında vakit kaybetmeden maske takılmalıdır. Bu işlemde hemen sonra eller yıkanmalıdır. 5) Solunumsal semptomu olan hastalar ile arada en az 1 metre mesafe konulmalıdır. Bu beş öneriye ek olarak; kuşkulu COVID-19 hastalarının ayrı banyo ve mümkünse bekleme bölümü de bulunan negatif basınçlı izolasyon odalarına yerleştirilmesi, bu imkan yoksa hasta başına en az 160 L/sn hava değişiminin sağlanabileceği odaların kullanılması önerilmiştir. Tek kişilik oda sağlanamıyorsa; kuşkulu olguların, yatak aralıkları en az 1m olacak şekilde aynı odalara yerleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Kuşkulu hastaların bulunduğu alanlarda gerekli tüm KKE'nin hazır bulundurulması, tüm hastaların maske takması ve hasta teması olan sağlık çalışanı sayısının sınırlandırılmasının kritik önem taşıdığı vurgulanmıştır. Ayrıca, şüpheli ya da kesin COVID-19 olgularına sağlık hizmeti veren sağlık çalışanlarının bir arada bulunması da hastalığın bulaş riskini azaltıcı önlemler arasında belirtilmiştir.

Maske kullanımına yönelik öneriler şu şekilde sıralanmıştır:

- 1) Pamuk, tülbent vb kumaştan yapılmış maskeler hiç bir koşulda kullanılmamalıdır.
- 2) Cerrahi maskeler burun ve ağız kapatacak şekilde düz veya yuvarlak olabilir. Bu maskeler esas olarak kullanan kişinin damlacıklarını hapsedecek şekilde tek yönlü koruma sağlar. Solunum sistemini

koruyucu maskeler (respiratörler) ise, esas olarak kullanan kişiyi havadaki toz ve lif maruziyetinden koruyacak şekilde fayda sağlar. Bu tipte maskelerin filtreleme etkinliği, çapı >0.3 µm olan partikülleri süzülme özelliklerine göre (Amerika sınıflaması) sınıflandırılır. Avrupada bu maskeler için FFP1/2/3 gruplaması kullanılır (Tablo 2).

3) FFP2 ve FFP3 maskelerin kullanılması sırasında; maske, burun ve ağız kapatacak şekilde yerleştirilmelidir. Maskeyi kullanırken ve çıkartırken maskenin ön yüzüne dokunulmamalı, maskenin arkasında yer alan lastiklerden tutarak çıkartılmalıdır. Maske çıkartıldıktan sonra eller alkol bazlı temizleyici solüsyonlarla temizlenmeli, görünen kir olması durumunda su-sabun ile yıkanmalıdır. FFP2/FFP3 maskeler tekrarlayan kullanımlar için uygun olmakla birlikte, 4 saatin üzerinde aralıksız kullanımları önerilmemektedir.

DSÖ, aerosol oluşturan işlemler dışındaki durumlarda cerrahi maske kullanımının koruma için yeterli olduğunu bildirirken; Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi ve İtalya Sağlık Bakanlığı, kuşku/kesin olgulara yönelik işlemler sırasında FFP2, aerosol oluşturan işlemler sırasında FFP3 maske kullanımını önermektedir. Yazarlar, aerosol oluşturan işlemler sırasında FFP3 maske takılması, uzun kollu, su geçirmez tulum bulunmaması durumunda su geçirgenliği olan tulumların üzerine tek kullanımlık plastik önlüklerin giyilmesi; koruyucu gözlüklerin kullanıcının yüzüne ve maske ile birlikte kullanıma uygun olması diğer öneriler arasında sıralanmıştır.

Kesin ya da şüpheli COVID-19 olgular ile temas edecek sağlık personelinin koruyucu ekipmanı giymesi için önerilen sıralama:

- (1) Tüm takı ve kişisel eşyanın çıkartılması
- (2) Sabun ve su ya da alkol bazlı solüsyonlar ile el dezenfeksiyonu
- (3) Kullanılacak ekipmanın kontrol edilmesi, hasarlı olanların kullanılmaması
- (4) İlk eldiven çiftinin giyilmesi (5) Üniforma üzerine tek kullanımlık tulum giyilmesi
- (6) FFP2/FFP3 maskenin takılması
- (7) Koruyucu gözlük takılması
- (8) İkinci çift eldivenin giyilmesi şeklindedir.

Sağlık personelinin koruyucu ekipmanı çıkarması için önerilen sıralama:

- (1) Tulumun çıkartılması
- (2) İlk eldiven çiftinin çıkartılması
- (3) Gözlüklerin çıkartılıp dezenfekte edilmesi
- (4) FFP2/FFP3'ün arka iplerinden tutularak çıkartılması ve çöpe atılması
- (5) İkinci eldiven çiftinin çıkartılması
- (6) El hijyeninin alkol bazlı solüsyonlar ya da su ve sabun ile sağlanması şeklindedir.

KKE kullanımının optimizasyonuna yönelik diğer öneriler: Teletıp uygulaması, triyaj alanlarında fiziksel bariyerlerin kullanılması, hastaya doğrudan sağlık bakımı vermeyen personelin hasta odalarında bulunmaması, hasta takiplerine yönelik organizasyonel düzenlemeler (ilaç uygulama saatleriyle vital bulgu takip saatlerinin çakıştırılması gibi) öneriler arasında sıralanmıştır.

3. Aerosol oluşturan işlemler sırasındaki bulaşı en aza indirmeye yönelik önlemler: Söz konusu işlemler, endotrakeal aspirasyon, bronkoskopi, endotrakeal entübasyon, trakeostomi, kardiyopulmoner resüsitasyon ve NIV uygulaması olup; bu işlemlerin saatlik en az 12 kez hava değişimi olan negatif basınçlı odalarda yapılması önerilmiştir. Negatif basınçlı oda koşulunun sağlanamadığı durumlarda ise, hasta başına en az 160 L/sn hava değişiminin sağlanabildiği doğal ventilasyon koşullarının uygulanması gerektiği belirtilmiştir. Bu işlemler sırasında su geçirmez uzun kollu tulum, çift katlı non-steril eldiven, lateral koruma sağlayan gözlük ve en az N95/FFP2 düzeyinde koruma sağlayan maske kullanılması önerilmiştir. (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından önerilen solunum koruyucusu FFP3).

Bu uygulamalara ek olarak, yoğun bakım ve anesteziyoloji ekipleri için endotrakeal entübasyon sırasında:

- (1) bulaş riskinin yüksek olduğu durumda mümkün olduğu kadar planlı entübasyon yapılması
- (2) mümkünse maske solunumu yapılmaması
- (3) entübasyonu yapacak ekip dışındaki sağlık personelinin ortamda bulunmaması
- (4) gerekli medikasyon ve ekipmanın odada hazır bulundurulması, acil arabası kullanılmaması olmak üzere dört önleme vurgu yapmıştır.

Koruyucu gözlüğe ek olarak yüz siperliği, yüksek riskli işlemler sırasında da motorlu hava temizleyici respiratörlerin (PPARs) kullanımının değerlendirilmesi de önerilmiştir (Şekil 1). Motorlu hava temiz-

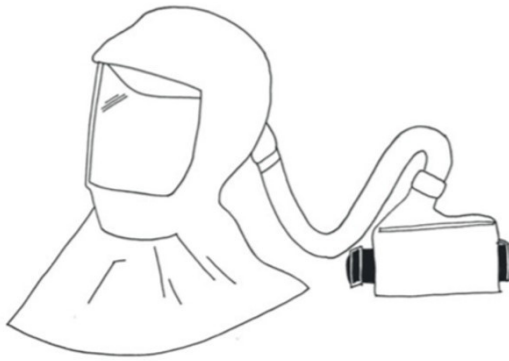
leyici respiratörler, alınan havanın fan yardımıyla filtreden geçirildikten sonra solunumuna olanak sağlamaktadır. Bu tipteki koruyucuların etkinliğinin FFP2 düzeyinde olduğu bildirilmekle birlikte, viral geçiş üzerine diğer maskelere göre etkinlik durumu konusunda yeterli kanıt yoktur. Yüksek maliyeti ve fanın çalışması sırasında ortaya çıkan gürültü, kullanımını kısıtlamaktadır. Kullanımını kısıtlayan diğer durum da kontaminasyon olasılığı nedeniyle deneyimli personel yardımıyla çıkartılması gerekliliğidir.

Makalede ayrıca yer verilmiş olan 8 tane Çin Toraks Derneği önerileri bulunmaktadır:

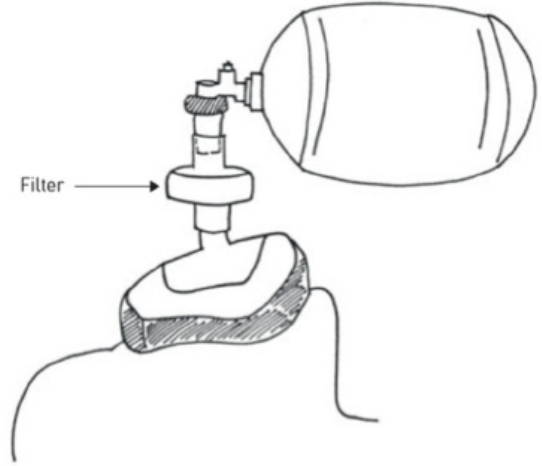
- 1) Konvansiyonel oksijen tedavisi sırasında nemlendirici kullanılmamalıdır
- 2) Hastalar cerrahi maske takmalıdır
- 3) Yüksek akımlı nazal kanül uygulaması sırasında nazal kanüllerin tümüyle burun deliklerinin içerisinde tutulmalı, elastik bandaj yardımıyla hastanın başına sabitlenerek lateral hava kaçaklarının önlenmeli ve nazal kanül üzerine cerrahi maske takılmalıdır (Şekil 2).
- 4) NIV uygulaması sırasında havalandırmasız maskeyle birlikte çift kollu solunum devreleri kullanılmalıdır. Ekspirasyon ve inspirasyon girişleri ile ventilator arasına iki adet, hasta maskesine bir adet olmak üzere toplam üç adet filtre yerleştirilmelidir.
- 5) Balon valf maske ile ventilasyon sırasında havanın kontamine olmasını önlemek için filtre kullanılmalıdır (Şekil 3)
- 6) Endotrakeal aspirasyonda kapalı devre kullanılmalıdır.
- 7) Bronkoskopi esnasında KKE kullanılması, hastanın gözlerini de kapatacak şekilde bone kullanması, hastanın ağızı maske ile kapatılmalı ve ağız içi sekresyonları aspire edilmelidir. NIV altında bronkoskopi sırasında, bronkoskop maske üzerindeki delikten ilerletilmelidir (Şekil 4, 5).
- 8) KKE çıkartıldıktan sonra ağız ve kulak dezenfeksiyonunu da içerecek şekilde duş alınmalıdır.

Sonuç olarak oksijen tedavisi, yüksek akımlı nazal kanül, CPAP ve NIV aerosol yayılma riskinin yüksek olduğu uygulamalardır. NIV uygulaması sırasında helmet ile boynun ara yüzeyinde hava yastığı parçasının bulunması damlacık yayılımını önler. Yüksek akımlı nazal kanül uygulamasının nazal kanülün burun deliklerinin içerisinde tutularak sabitlenecek şekilde doğru şekilde yapılması, yayılımı önler. Bulaş riskinin etkin şekilde azaltılabilmesi için sağlık çalışanlarının koruyucu ekipmanları eksiksiz şekilde kullanması gerekir. Aerosol oluşturan işlemler sırasında fazla miktarda damlacık yayılımı olması nedeniyle, bu işlemlerin ek önlemler altında yapılması gereklidir.

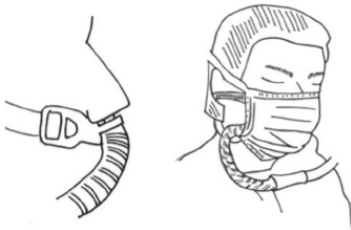
Feroli M, Cisternino C, Leo V, et al. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. Eur Respir Rev 2020; 29: 200068. <https://doi.org/10.1183/16000617.0068-2020>



Şekil 1. Motorlu hava temizleyici respirator



Şekil 3: Balon valf maske ventilasyonu sırasında filtrenin yeri



Şekil 2: Yüksek akımlı nazal kanül uygulaması: nazal kanül burun delikleri içerisine yerleştirilmeli ve sabitlenmelidir.

Sağdaki resimde nazal kanül üzerine maske yerleştirilmesi

Tablo 1. Ekshale havanın oksijen ve NIV uygulamaları sırasındaki maksimum dağılım uzaklığı

Yöntem	Havanın maksimum dağılım mesafesi
O ₂ Nazal kanül (5 L.dk ⁻¹)	100 cm
O ₂ Oronazal maske (4 L.dk ⁻¹)	40 cm
O ₂ Venturi maskesi (FiO ₂ %40)	33 cm
O ₂ Geri solumasız maske (12 L.dk ⁻¹)	< 10cm
CPAP-Oronazal maske (20 cmH ₂ O)	İhmal edilebilir
CPAP-Nazal maske	33 cm
Nazal kanül ile yüksek akımlı oksijen (60 L.dk ⁻¹)	17 cm (sıkıca sabitlenmemişse 62 cm'yi bulabilir)
NIV-Tam yüz maskesi (IPAP: 18 cmH ₂ O, EPAP:5 cmH ₂ O)	92 cm
NIV-Helmet-hava kaçağını önleyici boyun aparatı yok (IPAP: 20 cmH ₂ O, EPAP:10 cmH ₂ O)	27 cm
NIV-Helmet-hava kaçağını önleyici boyun aparatı var (IPAP: 20 cmH ₂ O, EPAP:10 cmH ₂ O)	İhmal edilebilir

Tablo 2: Solunum koruyucu maskelerin filtreleme etkinlikleri

Maske tipi	Filtreleme etkinliği (%)
<u>Amerika sınıflaması</u>	
N95	≥95
N99	≥99
<u>Avrupa sınıflaması</u>	
FFP1	≥80
FFP2	≥94
FFP3	≥99

N95 maskeler, FFP2 maske ile benzer etkinlikte koruma sağlamaktadır

Tablo 3: COVID-19 özelinde uygun KKE seçimi

*DSÖ cerrahi maske önermektedir

Çalışma ortamı	Hedef çalışan	Eylem	KKE tipi
COVID-19 hasta odası	Sağlık çalışanı	Doğrudan bakım Aerosol oluşturan işlemler	FFP2 maske Çift non-steril eldiven Uzun kollu, su geçirmez tulum Gözlük ya da yüz siperi FFP3 maske Çift non-steril eldiven Uzun kollu, su geçirmez tulum Gözlük ya da yüz siperi
COVID-19 hasta odası	Temizlik görevlisi	Hasta odasına girmek	FFP2 maske İç iç eldivenleri Tulum Gözlük ya da yüz siperi Bot ya da kapalı iş ayakkabısı
COVID-19 hasta odası	Ziyaretçi	İtalya'da ziyaretçilerin hasta odalarına girmesine izin verilmiyor	
Ambulans, hasta taşıma araçları	Sağlık çalışanı	Şüpheli COVID-19 olgularının transferi	FFP2 maske* Çift non-steril eldiven Uzun kollu, su geçirmez tulum Gözlük ya da yüz siperi
Poliklinik	Sağlık çalışanı	Solunum semptomu olan hasta Solunum semptomu olmayan hasta	Tıbbi maske Eldiven Tek kullanımlık Tulum Yüz siperi KKE endikasyonu yok
Poliklinik	Temizlik görevlisi	Solunum semptomu olan hasta muayeneleri arasında ve sonrasında	Tıbbi maske İç iç eldivenleri Tulum Gözlük ya da yüz siperi Bot ya da kapalı iş ayakkabısı
Bekleme alanı	Hasta		Solunumsal semptomu olan hastaların maske takması mümkünse izole edilmesi mümkün değilse aralarında en az 1m uzaklık olacak şekilde bulunmaları

Tablo 4: Kesin ya da şüpheli COVID-19'da korumada önerilen asgari KKE bileşenleri

Korunma	Önerilen KKE
Solunum	FFP2 ya da FFP3 maske
Göz	Gözlük ya da yüz siperi
Vücut	Uzun kollu su geçirmez tulum
El	Eldiven

COVID-19 Enfeksiyonu için Mesleksel Riskler

Özetleyen: Uzm. Dr. Abdulsamet Sandal (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Ankara Mesleki ve Çevresel Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanı, İş ve Meslek Hastalıkları Yan Dal Uzmanı

Özet: COVID-19 olgularının önemli bir bölümü, mesleksel maruz kalımla ilişkilidir. SARS-CoV-2 virüsünün doğal yaşamdan köken aldıktan sonra türler arası bariyerleri aşarak insanları etkilediğine inanıldığından, risk altında olduğu dökümanite edilen ilk meslek grubunun Wuhan şehrindeki deniz mahsülleri ve canlı hayvan pazarlarında çalışan kişiler olması şaşırtıcı değildir.

Olgu sayısının ve beraberinde sağlık hizmeti ihtiyacının artması sonrasında sağlık çalışanları, bu enfeksiyon açısından yüksek riskli olarak tanımlanan diğer bir grup olmuştur. Wuhan'daki bir hastanede tedavi edilen 138 olgunun bulunduğu serideki 40 hasta (%29) sağlık çalışanıdır. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu Başkan Yardımcısı, 11 Şubat 2020 itibarıyla 1716 sağlık çalışanının enfekte olduğunu ve bu kişilerden 6'sının yaşamını yitirdiğini açıklamıştır. Çin dışındaki ülkelere bakıldığında; ilk olgunun 23 Ocak 2020'de açıklandığı Singapur'da, 11 Şubat 2020 itibarıyla toplam 47 COVID-19 olgusunun 17'sinin (%68) mesleksel maruz kalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu kişiler arasında turizm, ticaret, otelcilik, ulaşım, güvenlik ve inşaat işlerinde çalışanlar bulunmaktadır. 20-22 Ocak 2020 tarihleri arasında Singapur'da çok uluslu bir şirket tarafından 109 çalışan için düzenlenen uluslararası iş toplantısı sırasında enfekte katılımcılardan Singapur'da çalışan 3 kişinin yanı sıra Malezya, Güney Kore ve İngiltere'den gelen çalışanlara hastalık bulaşı gerçekleşmiştir.

Enfekte yolcuların bulunduğu yolcu gemilerinin mürettebatı da risk altındadır. 3 Şubat 2020 tarihinde Japonya'nın Yokohama şehri limanında karantina altına alınan Diamond Princess isimli gemi mürettebatındaki 1035 kişiden en az 10'unun enfekte olduğu bildirilmiştir. 1 Şubat 2020 tarihinde Hong Kong'dan hareket eden Westerdam isimli diğer bir gemi ise birçok ülke tarafından reddedildiğinden ancak 13 günlük deniz yolculuğunun ardından Kamboçya'da demir atabilmiştir. Yolcu gemilerindeki kişiler nedeniyle bir salgın başlayacağı korkusunun yanında ana karada da salgın korkuları baş göstermiştir.

Mesleklerinden dolayı sağlık çalışanlarından kaçınma ve sağlık çalışanlarının tacizi ile ilgili haberler artmaktadır. Bu durumun bazı örnekleri arasında taksi şoförlerinin tıbbi üniformalı sağlık çalışanlarını almalarındaki isteksizliği, hastaneye gideceği için bir sağlık çalışanının araç kiralama talebinin iptal edilmesi, bir hemşireden asansör kullandığı için asansörü kullanan diğer kişilere hastalık bulaştıracığı nedeniyle asansör yerine merdiven kullanmasının istenmesi, toplu taşıma kullanan bir hemşirenin Hızlı Trende "kirli" olduğu ve virüs yaydığı gerekçesiyle azarlanması, bir ambulans şoförünün alışverişinin gıda tezgahı çalışanları tarafından reddedilmesi yer almaktadır. Olumsuz reaksiyonların benzeri durumlar SARS salgınında da yaşanmıştır. Bununla birlikte sağlık çalışanlarına yönelik olumlu girişimler de yaşanabilmektedir. Örneğin bir taksi uygulama servisi, sağlık çalışanları için 24 saat taşıma hizmeti vermeye başlamıştır.

Sonuç olarak; COVID-19, içinde bulunduğumuz dekadın ilk yeni meslek hastalığıdır. Tüm sağlık çalışanları, sağlık çalışanlarının yanı sıra birçok meslek grubunun COVID-19 açısından risk altında olduğunu aklında bulundurmalıdır. Bu gruplar iyi enfeksiyon kontrol uygulamaları ile korunabilir; bu gruplara, bazen göz ardı ediliyor olsa da gerektiğinde ve yeterli ölçüde sosyal ve ruhsal sağlık desteği verilmelidir.

Koh, D. (2020). Occupational risks for COVID-19 infection. Occupational Medicine; 70:3-5. doi:10.1093/occmed/kqaa036

Koronavirüs 2019 Hastalığıyla İlgilenen Sağlık Çalışanlarının Ruh Sağlığı Bulgularını Etkileyen Faktörler

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

Özet: Aralık 2019 sonunda Çin'de ilk COVID-19 hastaları görülmeye başlanmıştır. Hastalık Çin dışında da birçok ülkede yayılmaya devam etmiş ve insandan insana bulaşın olduğu gösterilmiştir. 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü COVID-19'un global bir salgın olduğunu açıklamıştır. 2003 SARS salgınının sağlık çalışanları üzerinde olumsuz psikolojik etkilerini araştıran çalışmalar yayınlanmıştır. Sağlık çalışanlarının 2003 salgınında ailelerine ya da meslektaşlarına enfeksiyonu bulaştırma riskinden korktukları, belirsizlik ve damgalanma hissettikleri, işlerine karşı isteksizlik ve hatta istifa etme isteği hissine kapıldıkları ve bu halin sağlık çalışanlarında uzun süreli, depresyon, anksiyete ve strese neden olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın amacı COVID-19 hastalarını tedavi eden sağlık çalışanlarının ruh sağlığını etkileyen faktörleri ve sonuçlarını değerlendirmektir. Kesitsel, ankete dayalı, coğrafik bölge tabakalı (Wuhan şehri ve Wuhan dışı) bu çalışma, 29 Ocak 2020'den 3 Şubat 2020'ye kadar Çin'deki 34 hastaneden 1257 sağlık çalışanının demografik verileri ve zihinsel sağlık ölçüm sonuçları toplanarak yapılmıştır. Depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve sıkıntı 9 maddelik Hasta Sağlığı Anketi'nin Çince versiyonu (HSA), 7 maddelik Genel Anksiyete Bozukluğu Ölçeği (GADÖ), 7 maddelik Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (UŞİ) ve 22 maddelik Olayların Etkisi Ölçeği- Revize(OEÖ-R) ile retrospektif olarak değerlendirilmiştir. HSA; normal (0-4), hafif (5-9), orta (10-14), ağır (15-21) depresyon; GAD-7; normal (0-4), hafif (5-9), orta (10-14), ağır (15-21) anksiyete; UŞİ; normal (0-7), eşik değeri altı (8-14), orta (15-21), ağır (22-28) uykusuzluk ve IES-R; normal (0-8), hafif (9-25), orta (26-43), ağır (44-88) sıkıntı olarak literatürdeki verilerle karşılaştırılmıştır. Depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve sıkıntı açısından belirlenen eşik değerler sırasıyla 10, 7, 15 ve 26 olup bu değerlerin üstünde anket sonucu olan çalışanlar ağır semptomatik olarak kabul edilmiştir. Demografik bilgiler katılan sağlık çalışanının beyanına dayanılarak görev (doktor, hemşire), yaş (18-25, 26-30, 31-40, ya da >40 yaş), cinsiyet, evlilik durumu, eğitim seviyesi (lisans mezunu, lisansüstü), kıdem (çömez, orta kıdem, kıdemli), coğrafya (Hubei'nin başkenti Wuhan, Hubei eyaletinin Wuhan dışı şehirleri, Hubei dışı), yerleşim yeri (kırsal, kent), hastane seviyesi (2. basamak, 3.basamak) olarak kaydedilmiştir.

Tanı ve tedavinin uygulanması sırasında yüksek ateşli ya da COVID-19 tanısı kesin olan hastalarla direkt ilgilenen sağlık çalışanı birinci basamak pozisyonunda, diğerleri ise ikinci basamak pozisyonunda çalışan sağlık çalışanı olarak ifade edilmiştir. Belirlenen hastanelerden herhangi bir klinik bölüm rastgele seçilmiştir. Burada çalışan sağlık çalışanlarından çalışmaya katılmaları istenmiştir. 1830 sağlık çalışanından 1257'si anketleri tamamlamıştır. Katılım oranı %68.7 olup 764'ü hemşire (%60.8), 493'ü doktordur (%39.2). 522'si (%41.5) birinci basamak pozisyonunda COVID-19 hastasıyla ilgilenen sağlık çalışanıdır. %60.5'i Wuhan'da, %20.1'i Hubei'nin Wuhan dışı şehirlerinde, %18.8'i Hubei dışında yaşamaktadır. Tamamına yakını kentte yaşamaktadır (%97.1). Katılımcıların büyük bir kısmı kadındır (964 [%76.7]). Katılımcıların çoğu 26-40 yaş arasında, (813 [%64.7]); evli, dul ya da boşanmış, lisans ya da altı öğrenim düzeyine ve çömez kıdeme sahip, 3.basamak hastanede çalışanlardan oluşmaktadır. Sağlık çalışanlarının büyük bir kısmı depresyon (634 [%50.4]), anksiyete (560 [%44.6]), uykusuzluk (427 [%34.0]) ve sıkıntı (899 [%71.5]) bildirmiştir. Hemşireler, kadınlar, birinci basamak pozisyonunda çalışanlar ve Wuhan'da yaşayanlar daha ağır depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve sıkıntı semptomları olduğunu bildirmiştir. Ağır depresyon doktorlara göre hemşirelerde, ağır anksiyete kadınlarda, ağır uykusuzluk birinci basamak pozisyonunda çalışanlarda ve ağır sıkıntı Wuhan'da yaşayanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. 2. basamak hastanelerde çalışanların, 3. basamak hastane çalışanlarına göre sıkıntı hariç, daha ağır depresyon, anksiyete ve uykusuzluk semptomları gösterdiği bildirilmiştir.

Semptomların şiddetine benzer şekilde hemşire, kadın, birinci basamak pozisyonunda çalışan ve Wuhan'da yaşayanların; daha yüksek depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve sıkıntı skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir. 2.basamak hastanede çalışanların 3.basamak hastanede çalışanlara göre depresyon, anksiyete ve uykusuzluk anketlerinde daha yüksek skorlar aldığı saptanmıştır, ancak sıkıntı için skorların benzer düzeyde olduğu belirtilmiştir. Hubei'nin Wuhan dışı şehirlerinde yaşayanlarda ve Hubei eyaleti dışında yaşayanlarda depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve sıkıntı açısından benzer skorlar görülürken Wuhan'da yaşayanlara kıyasla daha düşük skorlar görülmüştür. Çok değişkenli regresyon analizinde ise kadınların ve orta kıdeme sahip olanların daha ağır depresyon, anksiyete ve sıkıntı semptomları gösterdiği saptanmıştır. 2. basamak hastanede çalışanların 3. basamak hastane çalışanlarına göre daha ağır depresyon ve anksiyete semptomları gösterdiği ancak sıkıntı için aynı durumun söz konusu olmadığı belirtilmiştir. Hubei eyaleti dışında yaşamak, Wuhan' da yaşamaya kıyasla daha az sıkıntılı hissetme ile ilişkili bulunmuştur. COVID-19 hastalarını tedavi eden birinci basamak pozisyonunda çalışmanın, ikinci

basamak pozisyonunda çalışma ile karşılaştırılmasında tüm psikiyatrik semptomlar için bağımsız risk faktörü olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç olarak sağlık çalışanlarının pandemi karşısındaki psikolojik yanıtı karmaşık olabilmektedir. Bu sıkıntılar savunmasızlık, kontrolü kaybetme hissi, kendi sağlığı ya da ailesinin sağlığı konusunda endişelenme, virüsün yayılması, değişen çalışma düzeni ve izole kalmak gibi sebeplerden kaynaklanıyor olabilir. Salgının merkezi konumundaki şehir Wuhan'da birinci basamak pozisyonunda çalışanların depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve sıkıntı açısından daha ağır semptomatik olduğunu ortaya koyan bu çalışma, buradaki sağlık çalışanlarının daha özel bir dikkate ihtiyacı olabileceğini göstermiştir.

Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open. 2020;3(3):e203976. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.397

Variable	No. of severe cases/ No. of total cases (%)	Adjusted OR (95% CI) ^a	P value ^b Category	Overall
PHQ-9, depression symptoms				
Sex				
Men	30/293 (10.2)	1 [Reference]	NA	.003
Women	156/964 (16.2)	1.94 (1.26-2.98)		
Type of hospital				
Tertiary hospital	124/933 (13.3)	1 [Reference]	NA	.004
Secondary hospital	62/324 (19.1)	1.65 (1.17-2.34)	.004	
Technical title				
Junior	91/699 (13.0)	1 [Reference]	NA	.005
Intermediate	74/378 (19.3)	1.77 (1.25-2.49)	.001	
Senior	22/180 (12.2)	1.21 (0.72-2.03)	.47	
Working position				
Second-line	92/735 (12.5)	1 [Reference]	NA	.01
Frontline	94/522 (18.0)	1.52 (1.11-2.09)	.01	
GAD-7, anxiety symptoms				
Sex				
Men	66/293 (22.5)	1 [Reference]	NA	.001
Women	299/964 (31.0)	1.69 (1.23-2.33)	.001	
Type of hospital				
Tertiary hospital	255/933 (27.2)	1 [Reference]	NA	.01
Secondary hospital	110/324 (34.0)	1.43 (1.06-1.90)	.01	
Technical title				
Junior	184/699 (26.3)	1 [Reference]	NA	<.001
Intermediate	141/378 (37.3)	1.82 (1.36-2.39)	<.001	
Senior	40/180 (22.2)	1.01 (0.67-1.51)	.97	
Working position				
Second-line	184/735 (25.0)	1 [Reference]	NA	<.001
Frontline	181/522 (34.7)	1.57 (1.22-2.02)	<.001	
ISI, insomnia symptoms				
Working position				
Second-line	33/735 (4.5)	1 [Reference]	NA	<.001
Frontline	64/522 (12.2)	2.97 (1.92-4.60)	<.001	
IES-R, distress symptoms				
Sex				
Men	83/293 (28.3)	1 [Reference]	NA	.01
Women	357/964 (37.0)	1.45 (1.08-1.96)	.01	
Technical title				
Junior	225/699 (32.2)	1 [Reference]	NA	<.001
Intermediate	160/378 (44.7)	1.94 (1.46-2.55)	<.001	
Senior	46/180 (25.6)	1.03 (0.69-1.55)	.87	
Working position				
Second-line	220/735 (29.9)	1 [Reference]	NA	<.001
Frontline	220/522 (42.1)	1.60 (1.25-2.04)	<.001	
Location				
Wuhan	298/760 (39.2)	1 [Reference]	NA	.02
Hubei province outside Wuhan	74/261 (28.3)	0.77 (0.57-1.06)	.10	
Outside Hubei province	63/236 (26.7)	0.62 (0.43-0.88)	.008	

Abbreviation: GAD-7, 7-Item Generalized Anxiety Disorder; IES-R, 22-Item Impact of Event Scale-Revised; ISI, 7-Item Insomnia Severity Index; OR, odds ratio; PHQ-9, 9-Item Patient Health Questionnaire; NA, not applicable.

^a Adjusted for sex, age, marriage, educational level, technical title, place of residence, working position, and type of hospital, when appropriate.

^b Category refers to the P value for each category vs the reference, while overall refers to the results of the logistic regression.

COVID-19
ile ilgili
Diğer Konularda Makaleler

SARS-CoV-2: Önce Zarar Verme

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

Özet: Hipokrat'ın "Salgın Hastalıklar (Of the Epidemics)" kitabında hekimlere öğütlediği iki önemli kavram olan "yararlı olmak ya da zarar vermemek" 2400 yıl önce olduğu gibi bugün de hala geçerliliğini korumaktadır. 1919 İspanyol gribi salgınında hekimler umutsuzluk içinde antimalaryal kinin kullanımına geri dönmüşlerdir. Kanıta dayalı tıp vurgularına rağmen, yüzyıl sonra SARS-CoV-2 salgını karşısında da hastaları "bir şeyle" tedavi etme duygusal ihtiyacı nedeniyle üzücü olarak yine benzer stratejiler uygulanmıştır. Bu yeni hastalık karşısında etkili bir tedavi bulunamayışı, deneysel tedavilerin, çoğunlukla da kombinasyon olarak kritik hastalara uygulanmasına neden olmuştur. Bunun hastalara daha çok zarar mı verdiği yoksa fayda mı sağladığı henüz belli değildir. Du ve arkadaşlarının vaka serisinde, deneysel tedaviler yerine temel kritik bakım desteğine erişimin SARS-CoV-2 serilerinde bildirilen yüksek mortalitenin en önemli belirleyicisi olduğu gösterilmiş; vakaların %74'ü ARDS ve %81'i şok tablosunda olmasına rağmen, sadece %21'ine invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır. SARS-CoV-2 tedavisinde potansiyel faydasının zarar verme ihtimalinden fazla olduğu düşünülerek henüz daha araştırma aşamasında veya faydasına dair yeterli kanıt olmayan tedaviler kullanılmaktadır. Bu deneysel tedavilerin çoğu (hidroksiklorokin, ritonavir, lopinavir, interferon alfa-2-beta, azitromisin ve metilprednizolon) potansiyel kardiyotoksiktir. SARS-CoV-2'nin potansiyel bir komplikasyonu olarak bildirilen miyokardit ve tüm bu ajanların birlikte kullanımı çok yüksek oranlarda kardiyak komplikasyonlara yol açabilir. Anti-IL-6 monoklonal antikoları, özellikle yüksek doz kortikosteroidler ile birlikte kullanıldığında, sitomegalovirüsün re-aktivasyonu, bakteriyel septik şok ve bağırsak perforasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek doz steroidler ise invaziv pulmoner aspergilloz gibi süperenfeksiyonlar ve influenza pnömonisinde artmış mortalite ile ilişkilendirilmiş olup Du ve ark. serisindeki ölümcül vakaların %75'inde kullanılmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek doz kortikosteroidlerin, hidroksiklorokin gibi, SARS-CoV-2 nedeniyle entübe edilmiş hastaların ektübasyonunu zorlaştıran deliryum, ajitasyon ve psikoza yol açabileceği belirtilmiştir. Hastalığın evresinden veya klinik fenotipten bağımsız olarak tüm hastaların aynı şekilde tedavi edilmesi uygun değildir. Sitokin fırtınası olsun ya da olmasın solunum yetmezliği ile farklı fenotipte hastaların başvurduğu aşıkardır. Fayda görecektir özellikteki hastaları seçmek için uygun dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır. Ağır SARS-CoV-2'li 53 hastada Remdesivir kullanımıyla ilgili yapılan çalışmada; 36 hastanın (%68) oksijen ihtiyacında azalma olurken 8 hastada (%15) kötüleşme olmuş, entübe hastalarda ve 70 yaşından büyük hastalarda klinik iyileşme daha az görülmüş ve hastaların %23'ünde ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Buna göre tedavilerin bireyselleştirilmesi gereklidir. SARS-CoV-2 tedavisinde kanıtlanmamış ajanların rutin kullanımı ile ilgili bir diğer sorun da klinik dengenin kaybolması ve bu ajanların fiili bakım standardı haline gelmesidir, bu da plasebo kontrollü çalışmaların yapılabilirliğini zorlaştırmaktadır. Sonuçta ilaç yararlı ise ve verilmezse hayatlar kaybedilebilir. İlacın yan etkileri varsa da hayatlar kaybedilebilir, ancak plasebo kolu olmadığı için bu durum kanıtlanamaz. Deneysel ilaçlar kombinasyon olarak verilirse hangi ilacın yararlı olduğunu ya da hangi ilacın yan etkileri olduğunu ayırt etmek mümkün olmaz. SARS-CoV-2 salgını, aynı anda hastaların tedavi edilip tedavilerin de test edilebileceği bir fırsattır. Deneysel tedavi çalışmaları, zarar görme riskini büyük ölçüde artıran denenmemiş kombinasyonlar yerine, uygun şekilde faydaların ve risklerin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalarla yapılmalıdır.

Sonuç olarak, SARS-CoV-2 hastalarında deneysel tedavilerin yaygın kullanımı yerine kanıta dayalı tedavilere bağlı kalınmalı ve mümkünse hastalar uygun klinik çalışmalara kaydedilmelidir. SARS-CoV-2 muhtemelen insanlığın karşılaştığı son viral salgın olmayacaktır. Ancak bu salgın döneminde uygulanabilecek doğru bilimsel yaklaşımlarla, gelecekte benzer zorluklarla karşılaştığımızda tekrar eski tedavilere dönmek gibi çaresizliklerden kurtulabiliriz.

Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. SARS-CoV-2: First Do No Harm. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 20. doi: 10.1164/rccm.202004-1153ED. [Epub ahead of print]

COVID-19 salgını sırasında ortaya çıkan yanlış bilgiler: Söylentilerden bilgi nasıl ortaya çıkar?

Özetleyen: Uz. Dr. Özlem Ataoğlu (TTD Erken Kariyer Grubu Üyesi)
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZET: COVID-19 salgını sırasında ortaya çıkan bilgiler çok fazla ve güvenilirliği belirsiz olduğundan bu derleme ile klinisyenlerin pandemik hastalık sırasında başvurdukları birçok potansiyel bilgi kaynağını, bu ortamda metodolojik olarak sağlıklı araştırmalar yapmanın getirdiği zorlukları ve bir sağlık krizi sırasında iyi araştırma yapma potansiyeli yolunu özetlemektedir. Bu makaleyle COVID-19 araştırmalarında hem yanlış bilgilerin tehlikeleri hem de zorlu zamanlarda titiz araştırmalar yapmanın yararları ve olanaklarını vurgulanmıştır. Pandemi süreçlerinde güncel gelişmelerin olduğu ana haber bültenlerini izlerken, haber spikerlerinin her zaman doğru bilgiye sahip değilse de, bu durum izleyicilere sürekli haber akışını durdurmaz. Bir salgının erken evresinde korku ve güvenilir bilgi eksikliğinin bir araya gelmesi, toplumda oluşan paniğe en çok katkıda bulunanlardır. Bilgi panik ile mücadele için en iyi araçtır. Devam eden COVID-19 pandemisi, kısa bir süre içinde üretilebilecek bilgi fazlalığını göstermiştir; bu, hem fayda hem de zarar ile ilişkilendirilmiştir. Kurumsal haber medyası, en son tıbbi güncellemeler hakkında kamuoyunu bilgilendirmekle birlikte daha fazla gazete, dergi veya reklam satma yükümlülüğü ve panik havasını durdurma eğilimindedir. Yanlış bilgilendirmenin somut riskleri; seyahat yasakları, nüfus karantinaları ve hatta belirli ülkelerden veya belirli etnik kökenlerden gelen kişilere karşı ayrımcılık da olabilir. Kanıtlanmamış terapötik veya profilaktik müdahalelerin kullanımı da gereksiz riskler getirir ve bu müdahaleler onaylanmış bir klinik çalışma bağlamında dikkatle kullanılmadıkları takdirde; doğru olmayan söylemleri arttırarak hastaları tedavi edici yolların ortak keşif yeteneğini kısıtlar. Bununla birlikte sağlık medyasının dijitalleşmesinin faydaları da vardır. Önceki salgınlarla ilgili deneyimlere dayanarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve diğer devlet kuruluşları daha iyi hazırlanır. DSÖ, salgın hakkında güvenilir bilgiler içeren canlı ve güncel bir COVID-19 web sitesine sahiptir (www.who.int/health-topics/coronavirus). Hükümet ve kamu sağlığı kurumlarının bilgi kaynakları, yanlış bilgidan kaçınmak için en güvenilir kaynak olarak düşünülmelidir. Sağlık çalışanları, hastaları daha iyi tanımlama sorumluluğu ve taşıdıkları yüksek risk mevcut iken; ihtiyaç duyulan tedaviye yardımcı dataların ve tıbbi araştırmaların da ek zaman gerektirdiği açıktır. Örneğin, PubMed'de yayınlanmış olan 2009'daki H1N1 influenza ile ilgili 20.000'den fazla bildirinin büyük çoğunluğu (bunlardan 14.000'i) pandeminin büyük aşamasını takiben 2 yıldan uzun bir sürede, 2011'den sonra yayınlanmıştır. Araştırmaların gecikme nedenleri arasında; araştırmacıların rekabet eden çıkarları, yasal engeller, protokol için geçen süre, etik onay, vakaların incelemesi ve yayın sürecinin gecikmesi yer alır. COVID-19 için, bu geleneksel gecikmelerden bazıları atlatılmış ve bu nedenle, Amerikan Tıp Derneği Dergisi (JAMA), New England Tıp Dergisi (NEJM) ve Lancet de dahil olmak üzere birçok genel tıp dergisinin birçoğu, COVID-19 ile ilgili yayınlara öncelik vermişlerdir ve ücretsiz çevrim içi araştırma ve multimedya içeriği içeren bir Coronavirus Kaynak Merkezini sürdürmektedirler (www.jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert). Mart 2020 itibarıyla, 2019'da 640 ve 2020'de 1.161'de indekslenmiş olmak üzere COVID-19 ile ilgili 1.801 atıf PubMed'de yer alıyor. Bu, ilk kez Aralık ortasında Çin'in Wuhan şehrinde keşfedilen bir hastalık için muazzam miktarda bilimsel içeriği temsil etmektedir. Yayınların üretim hızı ve yayın hızı; vakaların denetimi ve editöryal karar alma süreçleri göz önüne alındığında, bu yayınlardan elde edilen verilerin ne kadar geçerli ve güvenilir olacağı henüz ortaya konulmamıştır. Alınacak ders, güvenilir araştırmaların her sonucunun doğru olmadığını bilerek, hem yüksek kaliteli çalışmalarını desteklemek hem de güvenilir olmayan işleri önlemenin önemli olduğudur. Sosyal medyanın rolü bu salgındaki bilgilerin yayılması olup; zaman zaman da yanlış bilgilerin yayılmasına neden olur. Twitter hem hastalar hem de klinisyenler için bir bilgi kaynağı olarak yerini almıştır. Bu platform, uzmanlarla iletişimi ve hızlı söyleme izin vermede benzersiz olmasına rağmen; bilimsel araştırma ve vakaların incelemesinin eksik oluşu, endişeyi hafifletmek yerine kargaşaya neden olabilir. Her gün #COVID19 hashtag'i (www.symplur.com) kullanılarak 100.000'den fazla tweet gönderilmekte ve bu sayı her gün katlanarak artmaktadır. Sosyal medyada yanlış gelen bilgileri filtrelemek son derece zordur ve pandemi zamanlarında kaçınılması gereken bir durumdur. Sosyal medyayı kullanıcılara en azından bilgileri inceleyen varsayım ve görüşten kaçınan güvenilir kaynaklar üzerinden bilgilere ulaşılması önerilmiştir.

Bir pandemi sırasında yapılan araştırmalar, kritik hastalardaki araştırmayı içeren olağan zorlukların ötesinde zorluklar sunar. Pandemi hazırlığı, planlaması ve yönetimi; zaman, kaynaklar ve personel gerektirir. Klinik araştırmacılar, etkilenen hastalar için başucu bakımına yönlendirilebilir veya salgının kontrol altına alınması için hükümet ve halk sağlığı kuruluşlarıyla birlikte çalışabilir. Araştırmacılar sadece klinik bakıma zaman ayırmakla kalmaz, aynı zamanda finansman da dahil olmak üzere diğer kaynaklara yönlendirilir. Hükümetler, özellikle gelişmiş ülkelerde genellikle en büyük araştırma fonudur. İnsanları içeren araştırmalar, özellikle önemli etik, halk sağlığı veya güvenlik endişeleri varsa,

genellikle idari veya hükümet desteği gerektirir. Araştırma etik kurulları, bir sağlık krizi sırasında hastalar ve sağlık görevlileri üzerindeki duygusal baskıyı yanlışlıkla araştırma yapmak için uygun olmayan bir ortam olarak değerlendirebilir, böylece zamanında araştırmanın daha fazla gecikmesine ve engeline yol açar. Araştırma personeli için güvenlik endişeleri onları hastanelerden uzak tutabilir veya hastaları kaydetme ve çalışma ile ilgili bilgiyi yakalama yeteneklerini sınırlar. Ne yazık ki, sağlık krizleri ve pandemilerinin en büyük etkisi ve salgın takibi ile ilgili en önemli zorluklar sağlık ve araştırma altyapısı açısından halihazırda kapasitenin çok altında olan düşük veya orta gelirli ülkelerde (LMICs) meydana gelmektedir (Şekil 1). Pandemilerde, klinik durumun günden güne veya haftadan haftaya değişmesi, geleneksel epidemiyolojik ve klinik araştırmaların ortaya çıkmasında alışılmadık bir durumdur. İki hafta önce ilgili olan bir araştırma sorusu veya tıbbi müdahale, onay ve finansman sağlanana kadar geçen sürede artık güncel olmayabilir. Genişletilmiş zaman çizelgeleri içinde çalışmaya alışkın olan araştırmacılar için bu hızlı bilgi ve güvenilir sonuçların hızlı bir şekilde yayılması ihtiyacı çoğu klinik için göz korkutucu ve rahatsız edicidir. COVID 19 ile ilgili son iki aydaki PubMed alıntılarındaki fazla sayıdaki artış, bilgi içindeki bu hızlı evrimin bir kanıtıdır. Tekrar tekrar öğrenilmiştir ki, pandemilerden (örn. Ebola) gerçek kurtuluş; sadece aşularla hastalığın önlenmesi, profilaksi kullanımı, tedavilerin iyileştirilmesi ve hastalığın seyrinin hafifletilmesi iyi yürütülen araştırmalardan gelecektir.

Pandemi sırasında engeller önemli olsa da, potansiyel yararlı klinik araştırmalar yürütülmektedir. Önümüzdeki aylarda, COVID-19 ile ilgilenen klinisyenlerin karşılaştığı en önemli sorun, çoklu araştırma sonuçlarını eleştirel olarak değerlendirmek ve klinik uygulamada hangilerinin uygulanacağına karar vermek olacaktır. Solunum virüsleri ile ilgili salgınlar tarih boyunca düzenli aralıklarla meydana gelmiştir (Şekil 2); bu salgınların tekrarlanıp tekrarlanmayacakları değil, ne zaman olacağı önemlidir. Bu nedenle, altyapı oluşturmak için bir salgın ortaya çıkmasını beklemek yerine, araştırmacılar işbirlikçi ağlar geliştirebilir, çalışma protokolleri başlatabilir ve bir sonraki salgının beklentisiyle düzenleyici ve etik onay süreçlerine başlayabilirler. Uluslararası şiddetli akut solunum ve gelişmekte olan enfeksiyonlar Konsorsiyumu (ISARIC), Uluslararası Akut bakım Deneme Uzmanları Forumu (InFACT) şemsiyesi ile işbirliği içinde oluşturulan bir grup, bu modeli takip etmiştir. Bir pandemi ortamı; uyarlanabilir düzenleme yeni müdahalelerin ve çoklu tedavi seçeneklerinin, hatta özellikle yeni veya ortaya çıkan virüslere yönelik olanların değerlendirilmesine izin verir. Bu uyarlanabilir özellik, deneme altyapısının oluşturulması ve hatta değişme fırsatı sunarken, hastaları pnömoni için geleneksel müdahaleleri inceleyerek kaydetmeye başlamaya, deneme ortasında belirli ortaya çıkan patojenleri hedef alan daha spesifik veya ilgili ajanlara yönelik müdahale etmeye olanak verir. Bu nedenlerden dolayı, uyarlanabilir deneme tasarımı muhtemelen aynı tasarım içindeki farklı COVID müdahalelerini araştırmak için en uygun metodolojidir. Uyarlanabilir randomizasyon yoluyla, en az miktarda toksisite ile birlikte en fazla umut veya fayda gösteren tedavi kolları, çalışma katılımcılarının daha fazla tahsis edilmesini görecektir, daha az etkinlik veya daha fazla toksisiteye sahip olanlar ise azalmış tahsisi görecektir (Şekil 3). Benzer şekilde, DSÖ, COVID-19 ortamında etkili olabilecek çoklu müdahaleleri değerlendirmeyi planlayan ve pandemik araştırma sırasında kullanılacak temel bir sonuç geliştiren adaptif bir çalışmayı planlamaktadır (www.who.int). COVID-19 salgını ile ilişkili yeni araştırma verilerinin hızı göz önüne alındığında, başucu uygulayıcıları için bir sonraki soru, hangi verilerin klinik uygulamayı bilgilendirmesi gereken yeterli kalite ve güvenilirliğe sahip olduğu haline gelir (Tablo 1). Diğer krizlerin aksine, sağlık krizlerinin belirlenmesinde daha düşük bir eşik değeri kabul edebilir miyiz? Klinik uygulama kılavuzları (CPG'ler) genellikle sağlık hizmeti karar verme sürecini bilgilendirmek için altın standart olarak kabul edilir; bununla birlikte, geleneksel olarak, CPG'lerin üretilmesi yıllar sürmekte ve pandemik hastalıklar sırasında bilgi çevirisini etkileme yeteneklerini sınırlamaktadır. Bunu ele almak için, kılavuz geliştiriciler, hala titiz bir metodoloji kullanılarak üretilen, ancak genellikle daha küçük kapsamdaki soruları ele alan, hızlandırılmış önerileri kolaylaştırmak için daha büyük ekipler kullanan ve sıklıkla güncellenen hızlı rehberlik belgeleri sağlamaya çalıştılar. Bu sürekli gelişen araştırma ortamıyla ilişkili risklerden biri, kanıtların ve daha sonra en iyi uygulamanın sürekli olarak değişmesidir. Bu nedenle, bu yönergelerin birbirleriyle tamamen tutarlı olmaması ve hızlı bir şekilde güncelliğini yitirmesi riski şaşırtıcı değildir. Bu, bu ortamda çok önemli olmasına rağmen, ele alınması gereken ilave bir zorluğu temsil eden ortaya çıkan kanıtlara (yaşam kılavuzları) dayalı olarak sık sık yeniden değerlendirme yapılması ile aşılabılır.

Sonuç olarak: pandemiler ve sağlık krizleri olağanüstü güvenilir bilimsel bilgilerin hızlı üretimi için değil, aynı zamanda yanlış bilgilendirme için, özellikle erken evrelerde, toplum paniğine katkıda bulunabilir. Yanlış bilgilendirme ile mücadele etmenin en iyi yolu, sağlık araştırmacıları tarafından üretilen güvenilir verilerle ilgilidir. Zorlu olmasına rağmen, salgınlar ve krizler sırasında araştırma ortaya çıkabilir ve önceden planlama, hükümet desteği, hedeflenen finansman fırsatları ve endüstri ortaklarının işbirliği ile kolaylaştırılır. Bu derlemeyle COVID-19 araştırma sonuçlarıyla ilgili, hem yanlış bilgilendirmenin tehlikelerini hem de zorlu zamanlarda titiz araştırma yapmanın faydaları ve olanakları vurgulanmıştır.

Bram Rochweg, MD1,2; Rachael Parke, PhD3,4; Srinivas Murthy, MD5 ; Shannon M. Fernando, MD6 ; Jeanna Parsons Leigh, PhD7 ; John Marshall, MD8 ; Neill K. J. Adhikari, MD8,9; Kirsten Fiest, PhD10–12; Rob Fowler, MD8,9; François Lamontagne, MD13,14; Jonathan E. Sevransky, MD15

Misinformation During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak: How Knowledge Emerges From Noise?

Crit Care Expl 2020; 2:e0098 DOI: 10.1097/CCE.0000000000000098

Tablo 1: Pandemi Hastalığı Sırasında Sağlık Kararları

Faktörler	Normal Sağlık Hizmetleri Kararları	Pandemik Hastalık Sırasında
Kanıt kalitesi	Genellikle yüksek kaliteli randomize kontrollü denemeler (her zaman olmasa da)	Diğer popülasyonlardan/ patojenlerden gelen dolaylı veriler Olgu serisi veya olgu sunumları, hatta meslektaşların klinik gözlemleri dâhil
Mevcut rehber	Güvenilir klinik uygulama kılavuzlarına güvenin	Uzman odaklı Diğer yetkili / hastanelerde işe yarayanları takip etmek
Zaman çizelgeleri	Tüm bakış açılarını içeren kararlar almak için sık zaman ayırın	Tüm bakış açılarını dikkate almadan acele, yüksek yoğunluklu kararlara zorlanabilir
Maliyetlerin/kaynakların değerlendirilmesi	Yüksek gelirli ülkelerde, fayda açığa endişeler azalır	Kararlar, özellikle çok sayıda etkilenen triyaj ve kaynakları dikkate almalıdır

COVID-19 salgını sırasında toplumdaki bireylerin maske kullanımı: özgecilik ve dayanışma

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

Özet: COVID-19 pandemisinin ilerlemesiyle, toplumdaki sağlıklı bireylerin maske kullanımına (kitlesele maske kullanımı) ilişkin fikir ayrılıkları gündeme gelmektedir. DSÖ'nün Ocak, 2020 tarihli rehberinde bu konuda çelişkili açıklamalar dikkat çekmektedir. 6 Nisan 2020 tarihli ara kılavuzda ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunu önleme yolları arasında, toplumdaki sağlıklı bireylerin maske kullanımı yer almamaktadır. İngiltere Halk Sağlığı Kurumu (PHE) da benzer şekilde kitlesele maske kullanımını önermemektedir. Buna karşılık, son dönemde ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) toplumdaki bireylerin koruyucu maske kullanmasını tavsiye etmektedir. Kanada, Güney Kore ve Çek Cumhuriyeti gibi birçok ülke de vatandaşlarına halka açık yerlerde maske takmaları konusunda uyarı ve tavsiyelerde bulunmaktadır. Güncel bir derlemenin ve başka bir araştırmanın bulguları COVID-19 pandemisinde kitlesele maske kullanımını desteklemektedir. Yazarlar, DSÖ ve PHE'nin bu durumu tekrar ele alması yönünde öneriler bulunduğundan bahsetmektedir.

İnsanlar genellikle kendilerini korumak için maske takmaktadır, ancak daha güçlü bir halk sağlığı bilincinin oluşması ve toplumun diğer bireylerini damlacık bulaşından korumak için kaynak kontrolü önerilmektedir. SARS-CoV-2'nin asemptomatik kişiler yoluyla bulaşma olasılığı nedeniyle bu yaklaşım önemlidir. DSÖ ve PHE gibi yetkili kurumlar, kitlesele maske kullanımının SARS-CoV-2 dahil solunum virüslerine bağlı gelişen enfeksiyonları önlediğine dair bir kanıt olmadığını öne sürerek şimdiki kadar öneride bulunmamıştır. Yazarlar bu konuda yeterli kanıt bulunmamasını; sağlık kurumu dışındaki ortamlarda maske kullanımı ile ilgili daha önceki araştırmaların ağırlıklı olarak kullanıcıların korunmasına odaklanması ve influenza veya influenza benzeri hastalıklarla ilgili olması, bu çalışmaların tüm topluluklarda kitlesele maske kullanımını değerlendirme için tasarlanmaması ile ilişkilendirmektedir. Diğer bir nedenin, etkinlik değerlendirmesi için toplumda maske kullanımına uyumun yeterince yüksek olduğu pandemi döneminde araştırılmaması olabileceği belirtilmiştir. Ancak, kitlesele maske kullanımının etkinliği konusunda kanıt bulunmamasının, etkin olmadığı yönünde algılanmaması gerektiğine dikkat çekmektedirler. Maske kullanımı, mekanik yolla damlacık geçişini önler. Pandemi influenza riskini ve etkisini azaltmak için maske kullanımı da dahil olmak üzere halk sağlığını korumaya yönelik non-farmasötik önlemlere ilişkin kanıtlar, 2019 yılında DSÖ tarafından düzenlenen bir çalışmada gözden geçirilmiştir. Buna göre, yayılımın azaltılmasında etkinlik çalışmalarında herhangi bir kanıt bulunmamasına rağmen, kitlesele maske kullanımının mekanik etkileri göz önünde bulundurulmuş, ve şiddetli influenza pandemi döneminde kitlesele maske kullanımının değerlendirilmesi önerilmiştir. Düşük maliyetli bu uygulamayı, klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmadığı gerekçesiyle reddetmek, yazarlara göre potansiyel zararları olabilecek bir yaklaşımdır. Diğer bir sorun ise maske kaynaklarındaki yetersizlik. Tıbbi maskeler sağlık çalışanları için ayrılmalıdır.

CDC'nin önermiş olduğu gibi kumaş maskelerin, özellikle de tüm bireyler tarafından kullanıldığı durumda, enfeksiyon kaynağı kontrol etmek için yeterli olacağı düşünülmektedir. Kumaş maskeler evde kolayca üretilebilir ve yıkandıktan sonra tekrar kullanılabilir. Uzmanlar, yüz maskelerinin doğru şekilde takılıp çıkartılması ve atık haline getirilmesi konularında endişe duymaktadır, ancak yazarlar bu konularda halk eğitimi yoluyla bilgilendirmeler yapılmasının toplumun bilgi düzeyini arttıracığı konusunda görüş bildirmektedir. Son olarak, maske kullanımının sosyal mesafelendirme ve el yıkama gibi diğer enfeksiyon kontrol yöntemlerinin hafifletilmesine yol açabileceğine yönelik endişeler olduğu belirtilmektedir. Yazarlar, maske takmanın enfeksiyon kontrolüne yönelik diğer yaklaşımların göz ardı edileceği anlamına geldiğine dair ampirik kanıt bulunmadığına, bununla birlikte bu durumun yaşanmaması için sosyal mesafeyi korumanın ve el yıkamanın önemini vurgulamıştır. Kitlesele maske kullanımı, her ne kadar temel halk sağlığı ilkelerine uygun olsa da yetkililer veya toplum bireyleri tarafından yeterince kabul görmemektedir. Örneğin, zararları kaynağında kontrol etmek (maske kullanımı) en az etkenin azaltılması (el yıkama) kadar önemlidir. Kitlesele olarak maske kullanımının toplumsal faydası, "önlem paradoksu" olarak da ifade edilmekte ve bireylere ılımlı, topluma belirgin fayda sağlayan yaklaşımlar olarak tanımlanmaktadır. Yazarlar, aşılama ile elde edilen toplumsal bağışıklamaya benzer etkinlikte enfeksiyon kontrolünün, ancak maskelerin çoğunluk tarafından kullanılması durumunda sağlanabileceği konusuna vurgu yapmakta ve bu durumu güvenli araç sürüşüne benzetmektedir. Araçların güvenli kullanımı trafikteki diğer yolcular ve yayalar açısından önem taşımakta, tüm sürücülerin kurallara uyması ise trafik kazalarını belirgin düzeyde azaltmaktadır. İçinde bulunduğumuz ev izolasyonu sürecinde sosyal mesafe ve el yıkama; enfeksiyon kontrolünde birincil öneme sahiptir. Maske takmak bu önlemleri tamamlayıcıdır ve bulaşın kaynağında kontrol edilebilmesi için önerilmektedir. Kitlesele olarak maske kullanımı, bu süreçte çalışmak zorunda kalan işçilerin korunması için özellikle önemlidir.

Yazarlar, Güney Kore ve Hong Kong'un, karantina uygulaması yapmadan COVID-19'un kontrolünde başarılı olmasını, yaygın test, sıkı temaslı taraması ve sıkı izolasyon kuralları yanı sıra, toplumda yaygın şekilde maske kullanımının sağlanabilmesi ile açıklamaktadır. Yazarlar; etkili bir COVID-19 aşısı olmadığından pandeminin sonraki aşamalarında kitlesel olarak maske kullanımının değerlendirilmesini önermektedir. Bu uygulamanın gelecekteki grip salgınlarının kontrolü için de yararlı olabileceği belirtilmektedir.

Sonuç olarak; bu yazıda, düşük maliyetli bir önlem olan kitlesel maske kullanımının COVID-19 salgını sırasında sosyal mesafe ve el hijyeni kurallarına ek olarak enfeksiyonun kaynağında kontrolünü sağlayabileceğine dikkat çekilmektedir. Bu önlem, korunma odağını bireyselden toplumun çıkarları doğrultusunda hareket etme anlayışına kaydıracağı için de pandemiye karşı global duruşta toplumsal dayanışma sembolü olmaktadır.

Kar Keung Cheng, Tai Hing Lam, Chi Chiu Leung. Wearing face maske in the community during the COVID-19 pandemic: altruism and solidarity. Published online April 16, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30918-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30918-1)

COVID-19 Pandemisi Sırasında Büyük Bir Akademik Hastanenin Hazırlanması ve Yapılandırılması

Özetleyen: Dr Damla Karadeniz Güven (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet: COVID-19 pandemik bir hastalık olduğundan, yayılması ile birlikte sağlık hizmetlerine olan talep hızla artmıştır. Artan hasta yatağı, ventilatör ve kişisel koruyucu ekipman (KKE) ihtiyacına cevap verecek bir sağlık sistemi oluşturabilmek ve sağlık personeline verilecek eğitimler ile hastalık bulaşını asgari düzeye indirebilmek amacıyla çeşitli düzenlemeler yapılması ihtiyacı doğmuştur. Bu yazıda Temple Üniversitesi Hastanesinde yapılan düzenlemeler ve COVID-19 salgını acil durum planı anlatılmıştır. Temple Üniversitesi Hastanesi Kuzey Philadelphia'da bulunan, 50 yoğun bakım ünitesi yatağı içeren, 772 yataklı akademik bir hastanedir.

Personel Eğitimi: Salgın başlangıcında enfeksiyon kontrol komitesi oluşturulmuştur. Sağlık çalışanlarına yönelik KKE kullanım protokolleri hazırlanarak personellere eğitim verilmiştir.

Triyaj: Hastalar maruziyet öyküsü, klinik semptom ve bulgularına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 risk grubuna ayrılmıştır. Risk grupları oluşturulması ile yüksek olasılıklı hastaların bulaştırıcılık riskinin azaltılması amaçlanmıştır. Ateşi olmayan, viral prodromal belirtileri bulunan ve/veya semptomları 5 günden kısa süredir var olan unilobar pnömonili hastalar düşük risk grubuna; ateşli viral prodromal belirtileri olan, hipoksemik ve 5 günden uzun süredir semptomatik unilobar pnömonili hastalar orta risk grubuna; Çin, İtalya gibi COVID -19'un yüksek sıklıkta görüldüğü ülkelere seyahat öyküsü olan, COVID -19 tanılı hasta ile teması bulunan, açıklanamayan alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan sağlık çalışanları, ya da açıklanamayan multilobar pnömonili hipoksemik hastalar yüksek risk grubuna dâhil edilmiştir. Hastalık yaygınlaştıkça seyahat öyküsü algoritmadan çıkarılmış ve hastalar klinik ve radyolojik bulgularına göre sınıflandırılmıştır. Tablo 1'de bu sınıflama özetlenmiştir.

Servisler: 3 farklı COVID-19 ünitesi oluşturulmuştur. İlki orta-yüksek olasılıklı COVID-19 hastalarının izlendiği izolasyon ünitesidir. Bu ünite, her katta gereğinde yoğun bakım (YB) yatağına dönüşebilecek 14 adet servis yatağı ve 10 adet YB yatağı bulunan iki kattan oluşmaktadır. Burada yalnızca göğüs hastalıkları uzmanları ve konu ile ilgili personel görev yapmıştır. Ana binada yer alan ikinci ünite, 100 yataktan oluşmakta olup düşük olasılıklı hastaların takibi için ayrılmıştır. COVID-19 dışlanan hastalar genel dahiliye servislerine nakledilmiş ya da taburcu edilmiştir. Gerektiğinde ana binadaki tüm katların COVID-19 servisine dönüştürülmesi planlanmıştır. Bir adet BT cihazı bu hastalara tahsis edilmiştir ve bu birimde çalışan radyoloji ekibinin maksimum KKE kullanmıştır. Üçüncü ünite, ayaktan hastaların başvurduğu ve takip edildiği birimdir. Bu birim tarafınca, hastalarla telefon ile görüşülerek semptom takibi yapılmıştır, semptomu olanlar bu üniteye davet edilmiştir.

Acil durum planlaması: Yatan hasta sayısının mevcut yatak kapasitesini aşması durumunda kullanılmak üzere 27 YB yatağı ayrılmıştır. Hasta odalarına giriş çıkışları ve kontaminasyonu azaltmak amacıyla stabil hastalardan gerekli olmadıkça kan alınmaması ve portable grafi çekimi yapılmaması planlanmıştır. İngilizce konuşamayan hastaların odalarına çeviriyi kolaylaştırmak amacıyla tablet bilgisayarlar temin edilmeye çalışılmıştır. Elektif operasyonlar iptal edilmiştir. Kullanılmayan ameliyathanelerdeki ventilatörler COVID-19 birimlerine taşınmıştır. COVID-19 servislerinde görev yapan doktor, hemşire ve diğer tüm personeller için vardiya usulü çalışma düzenine geçilmiştir. Bu birimlerde çalışan tüm personellere vardiyaları süresince kullanılmak üzere birer tane cerrahi ve N95 maske ve tekrar kullanılabilir yüz siperliği temin edilmiştir.

Hastaneye Kabul protokolü: Yüksek riskli hastalara solunum izolasyonu önlemleri uygulanırken , düşük ve orta riskli olan ve BT bulguları olan hastalarda damlacık izolasyonu uygulanmıştır. Testi pozitif gelen hastalar negatifleşinceye kadar solunum ve temas izolasyonu ile izlenmiştir.

Taburculuk: Ayaktan başvuran çoğu hastada yatış ihtiyacı bulunmadığından bu hastaların kendilerini evde izole ederek test sonuçlarını beklemeleri planlanmıştır. Ev izolasyonu planlanan her hastaya bilgilendirme formları imzalatılmıştır. Pozitif ya da negatif bütün sonuçlar zorunlu olarak mikrobiyoloji laboratuvarınca devlet halk sağlığı birimine bildirilmiştir. Tanısal test sayısının sınırlı olması nedeniyle her hastaya taburculuk öncesinde tekrar test yapılmamıştır. Taburculuk öncesinde sosyal hizmetler uzmanı ve diğer sorumlular ile birlikte hastaların evlerinin izolasyona uygunluğu, barınma, yiyecek ve diğer ihtiyaçlarını karşılayabilme durumları değerlendirilmiştir. Zorunlu ev izolasyon süresi 14 gün olarak belirlenmiştir ve bu süre boyunca tüm hastaların devamlı maske takmaları, online portala günlük

giriş yaparak semptomlarını kaydetmeleri önerilmiştir. Bir hekim tarafından bu semptom günlükleri takip edilmiştir, kötüleşme olduğunda hastalara ulaşılmıştır. İyileşen hastalara 48.saatte telefon edilerek ilk takip viziti yapılmıştır. Poliklinik kontrollerinin ilk hafta, 2. hafta ve ilk ay sonunda yapılması planlanmıştır. Ayrıca, 3. ve 6. ayda telefon ile takip planlanmıştır.

Poliklinik hizmetleri ve öğrenci eğitimleri: Tüm poliklinik randevuları teletıp randevusu şeklinde telefon vizitine dönüştürülmüştür. Bütün acil olmayan solunum fonksiyon testleri ve diğer işlemler iptal edilmiştir. Poliklinik randevusu olan tüm hastalar telefon ile aranarak görüşülmüş ve bu görüşmelerde hastalara öncelikle COVID-19 tarama amacıyla sorular sorulmuştur. Bütün telefon vizitleri yüz yüze yapılan poliklinik vizitleri gibi yazılı olarak sisteme kaydedilmiştir. Uygun KKE kullanılarak sadece acil bronkoskopiler yapılmıştır. Pandemi sürecinde dersler, konferanslar, toplantılar uzaktan telekonferans yoluyla devam etmiştir.

Sonuç olarak, COVID- 19 salgını sağlık hizmetlerinin yeniden yapılandırılması gereksinimini doğurmuştur. Krizle mücadelede kurumların kendi kaynaklarını doğru kullanarak kendi içlerinde yapacakları düzenlemeler önem taşımaktadır.

Chowdhury JM, Patel M, Zheng M, et al. Mobilization and Preparation of a Large Urban Academic Center During the COVID-19 Pandemic. ANNALSATS Articles in Press. April 21, 2020. doi:10.1513/AnnalsATS.202003-259PS

Evre	Semptom derecesi	Semptomlar	PAAG/YRBT	Solunum desteği	Hemodinamik destek	Triaj
0	Yok	Yok	Normal	Yok	Yok	Ev
I	Hafif	Ateş<38.3°C, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, öksürük, göğüs ağrısı, miyalji, yorgunluk, diyare	Yok	Nazal kanül <3L	Yok	Ev
II	Orta	Evre 1 + dispne SS:20-25, kalp hızı<110, ateş<38.3°C	Buzlu cam opasiteleri, periferik lobar konsolidasyon	Nazal kanül >4L	Yok	COVID servis
III	Şiddetli	Evre 1 + Ateş<38.3°C, SS>25, kalp hızı>110	Buzlu cam opasiteleri, crazy paving, multilober konsolidasyon	O ₂ >40%, HFNO, BIPAP	1 vazopressör	COVID YBÜ
IV	Çok şiddetli	Evre 1 ve/veya Ensefalopati, hipotansiyon	ARDS benzeri diffüz infiltratlar	Mekanik ventilasyon, ECMO	≥ 2 vazopressör	COVID YBÜ

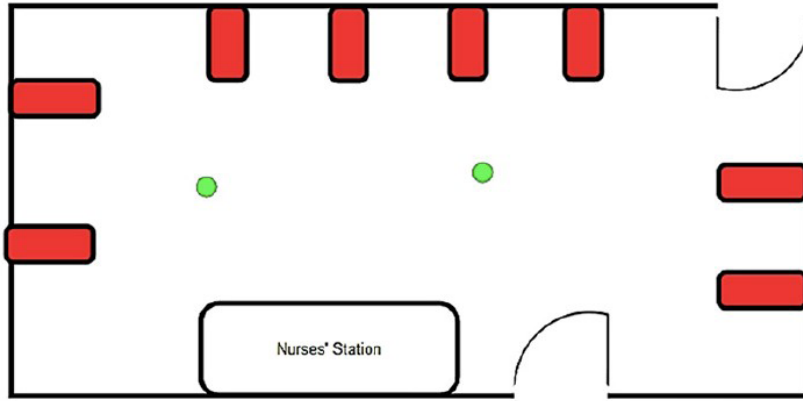
İran'ın En Büyük Hastanesindeki Hasta Oda Havaalarında SARS-Cov-2 Ölçümü

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

Özet: 31 Mart 2020 tarihli COVID-19 salgın verilerine bakıldığında, 44.605 COVID-19 vakası ve 2898 ölüm görülen İran 203 ülke arasında 7. sırada yer almıştır. Küresel olarak COVID-19 salgının hızla yayılması nedeniyle hastalığın klinik seyri, şiddeti ve virüsün bulaş yolları üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Fakat, şimdiye kadar yapılan araştırmalarda SARS-CoV-2'nin havadan bulaşına ilişkin kesin kanıtlar bulunmamaktadır. COVID-19 risklerinin belirlenmesi ve özellikle sağlık çalışanları için havadan bulaş riskinin azaltılması salgının en önemli konusudur. Bu araştırmanın amacı, ciddi ve kritik semptomları olan COVID-19 tanısı almış hasta odalarının hava örneklerindeki SARS-CoV-2 varlığının araştırılmasıdır. Araştırma 17 Mart 2020 tarihinde İran'ın en büyük hastanesi olan İmam Khomeini Hastanesi'nde COVID-19 tanısı almış hastaların tedavi edildiği (oksijen maskesiyle tedavi gören (n=22) ve entübe (n=22) hastalar olmak üzere toplam 44 kişi) yoğun bakım ünitelerinde yapılmıştır. Havadaki virüs örnekleri, ciddi ve kritik seyirli COVID-19 hastalarının yataklarından 2 ila 5 metre uzak ve yerden 1.5 ila 1.8 metre yüksek yerlerden impinger tekniğiyle toplanmıştır (Şekil 1). Toplanan veriler viroloji laboratuvarında ters transkripsiyon PCR (RT-PCR) tekniği ile analiz edilmiş ve hasta yataklarından 2 ila 5 m uzaktan alınan tüm hava örnekleri SARS-CoV-2 negatif çıkmıştır.

Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin havadan bulaşının salgını etkilemediği düşünülmektedir. Sonuç olarak, hasta yataklarından 2 ila 5 metre uzaklıktaki havadan alınan örneklerin negatif olduğu fakat hastalarla yakın temasta olan sağlık çalışanları için ulusal ve uluslararası rehberlerdeki önlemlere uyulması gerektiği önerilmektedir.

Faridi, S., et. al. A field indoor air measurement of SARS-CoV-2 in the patient rooms of the largest hospital in Iran. Science of the Total Environment, 2020. 138401.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283308>



Şekil 1: Örnek alınan alan gösterimi (kırmızı alanlar hasta yataklarını, yeşil noktalar örnek alınan bölgeleri göstermektedir.)

SARS-CoV-2 ve MMR virüslerinde homoloji gösteren protein domainleri: MMR aşısının COVID-19'dan koruyabileceğine dair ön veriler

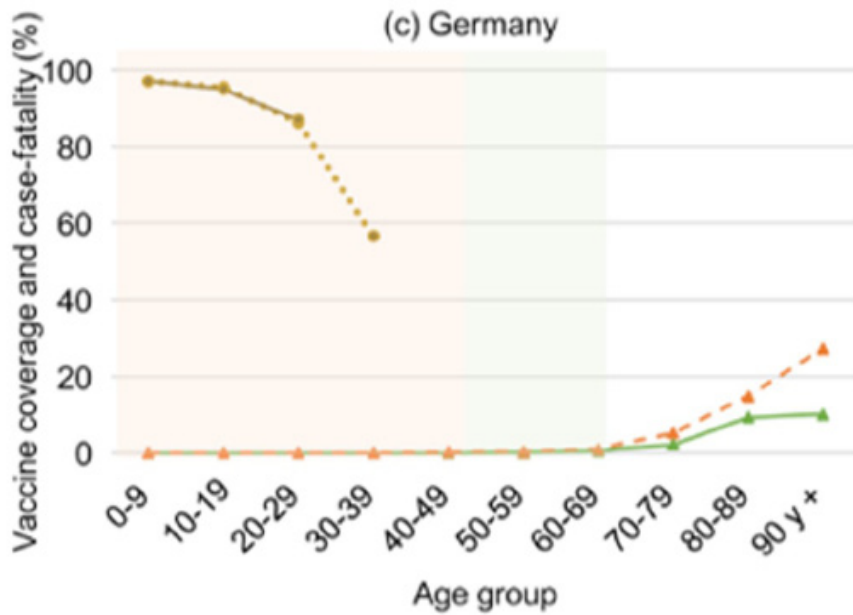
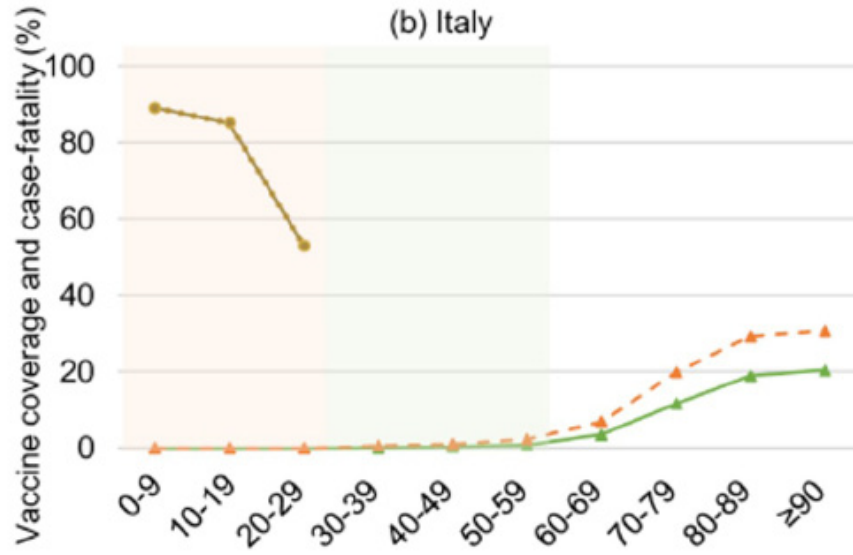
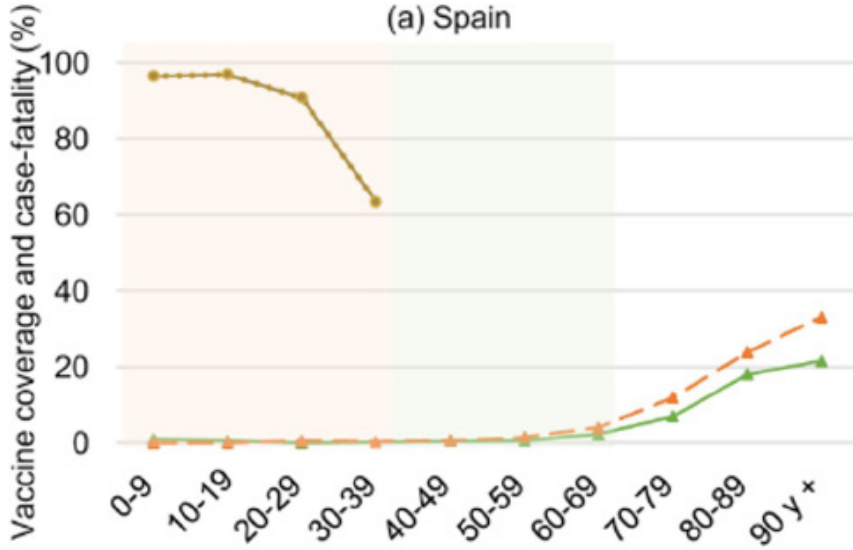
Özetleyen: Öğr. Gör. Dr. Hilal Özakıncı (TTD Erken Kariyer Grubu Üyesi)
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ABD

Özet: Bu çalışmada; MMR (kızamık, kabakulak, kızamıkçık) başta olmak üzere çocukluk çağı aşılarının SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyuculuğu araştırılmıştır. Homoloji araştırmalarında SARS-CoV-2 ve MMR virüslerini arasında protein ve protein domainleri arasında benzerlikler saptanmıştır. Özellikle zayıflatılmış Rubella aşısında bulunan viral proteinler, SARS-CoV-2 proteinleri ile homoloji göstermektedir. Bu noktadan hareketle MMR aşısının COVID-19'a karşı koruyucu olabileceği hipoteziyle; 1) İspanya, İtalya ve Almanya'da geçmişe dönük aşı takvimleri incelenmiş, 2) aşı takvimlerine göre popülasyonda aşı olmuş ve olmamış yaş grupları ve cinsiyet belirlenmiş, 3) her iki cinsiyet için COVID-19 enfeksiyonunun yaşa göre düzeltilmiş ölüm riski hesaplanmış, 4) COVID-19 hastalığının seyrine göre hastalar 2 gruba ayrılmıştır. MMR aşısı olmuş ve olmamış gruplarda COVID-19 enfeksiyonun seyri karşılaştırılmış, klinik seyri farklı olan COVID-19 hastalarında Rubella IgG titreleri analiz edilmiştir. İspanya ve İtalya'da aşılama oranları; kızamık ve rubella için benzer olup %57-97 (1980-2018), %63-96 (1981-2017), %53-89 (1990-2018)'dir. Almanya'da ise kızamık için %57-97, rubella için %87-97 (1980-2018)'dir. Aşılanan popülasyona bakıldığında ise; Almanya ve İspanya'da şu an 60-69, İtalya'da 50-59 yaş aralığındaki kadınların Rubella; Almanya'da 40-49, İspanya'da 30-39, İtalya'da 20-29 yaş aralığında ki tüm popülasyonun MMR immünizasyonu vardır. COVID-19'a bağlı ölüm oranları Almanya, İspanya ve İtalya'da sırasıyla kadınlar için %0-10,1, %0-21,5, %0-24; erkekler için %0-27,3, %0-32,9, %0-30,8 arasındadır. Ülkelere göre COVID-19'a bağlı ölüm riskinin %1'i geçtiği yaş gruplarına her iki cinsiyet için ayrı ayrı bakıldığında; Almanya, İspanya ve İtalya için sırasıyla erkeklerde 70-79, 50-59, 40-49'dur. Kadınlarda ise İtalya ve İspanya'da 60-69 iken, Almanya'da 70-79'dur (Figür 1). MMR aşısı oranı daha az olan yaşlı ve erkek COVID-19 hastalarında enfeksiyonun daha ağır seyrettiği görülmüştür. Ayrıca COVID-19 hastalığının ağır seyrettiği hasta grubunda Rubella IgG titrelerinin (161.9+147.6 IU/ml), daha ılımlı seyreden gruba göre (74.5+57.7 IU/ml) daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; bu çalışmada COVID-19 açısından riskli grupta MMR aşılama önerilmiş, aşının COVID-19 enfeksiyonundan korumasada, klinik seyri iyi yönde etkileyebileceği öne sürülmüştür.

Yorum: Çalışma verileri; aşı takvimimizde yaklaşık 15 yıldır yer alan MMR aşısının COVID-19 seyrindeki öneminin ülkemizde hasta bazlı araştırılabileceğini göstermektedir. Elde edilecek sonuçlara göre aşılanmamış kişilerin aşılama COVID-19 seyrinin ülkemizde de iyileştirilmesine katkı sağlayabilir.

Franklin R, Young A, Neumann B, et al. Homologous protein domains in SARS-CoV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19. medRxiv preprint (not peer reviewed). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20053207v1>



Kızamık ve kızamıkçık aşılarının yaş grupları ve cinsiyete göre yaş-spesifik ölüm riski ile ilişkisi a) İspanya, b) İtalya, c) Almanya. Yeşil gölgeli arka plan rubella aşısının hedef kadın popülasyonu, turuncu arka plan MMR aşısının hedef kadın ve erkek popülasyonu göstermektedir (zorunlu ve önerilmiş ulusal aşılanma programı verileri ve kampanyaları verilerine dayanılarak)

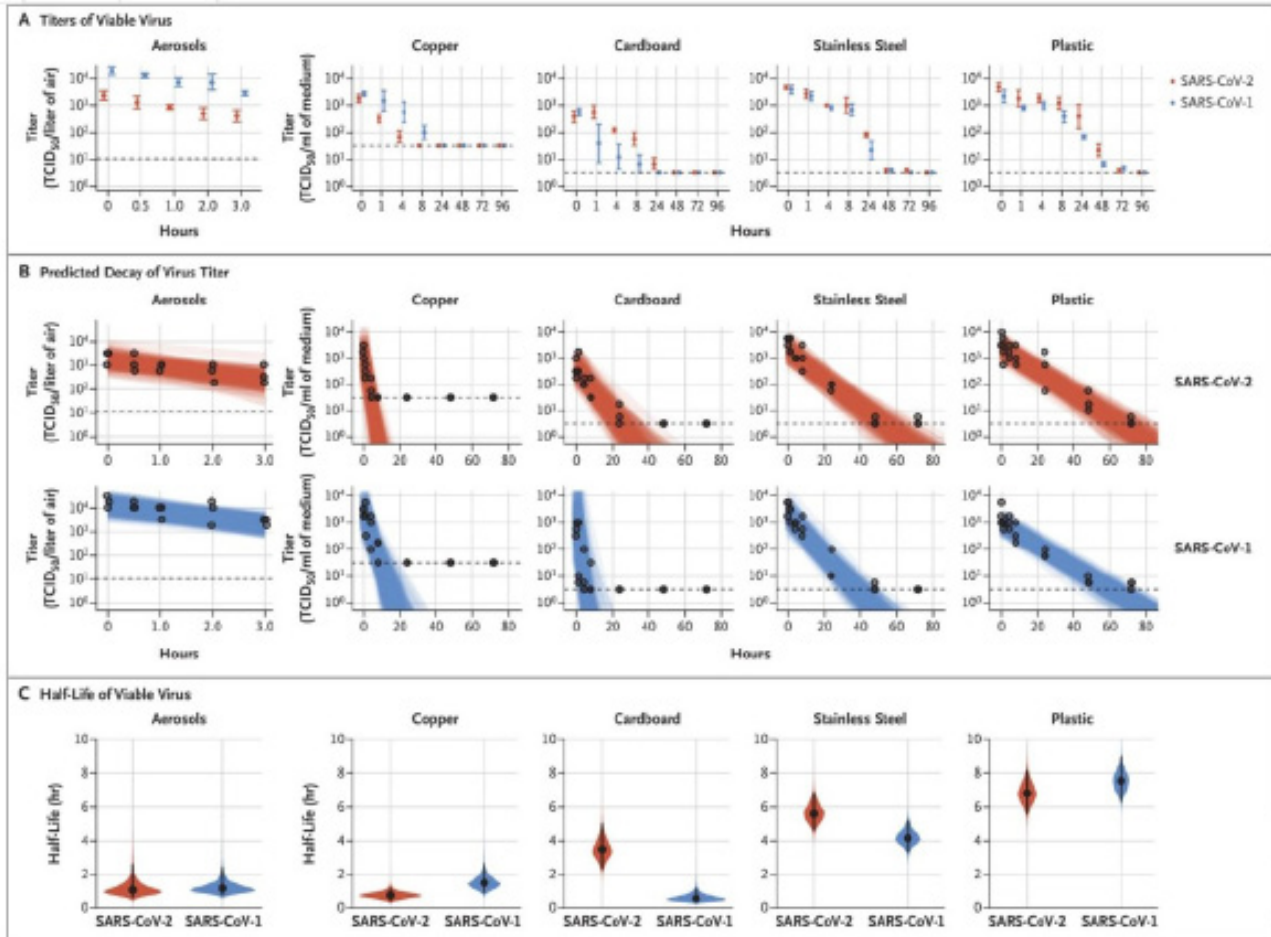
Aerosol ve Yüzey Dayanıklılığı Açısından SARS-CoV-2'in SARS-CoV-1 ile Karşılaştırılması

Özetleyen: Uzm. Dr. Zehra Nur Töreyn (TTD Erken Kariyer Görev Grubu Üyesi)
Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Meslek Hastalıkları Polikliniği,
Göğüs Hastalıkları Uzmanı, İş ve Meslek Hastalıkları Yan Dal Uzmanı

Özet: Araştırmacılar, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV-1'in aerosol ve çeşitli yüzeylerdeki dayanıklılığını değerlendirmişlerdir. Her iki virüsün yüzey ve aerosolde tahmini bozulma oranları Bayesian regresyon modeli ile saptanmıştır. Araştırmada; iki farklı virüs çeşidi (SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2) ve beş çevresel ortam (aerosol, plastik, paslanmaz çelik, bakır, karton) içeren, toplam on deneysel durum oluşturulmuştur. SARS-CoV-2 nCoV-WA1-2020 (MN985325.1) ve SARS-CoV-1 Tor2 (AY274119.3) suşları kullanılmış olup, SARS-CoV-2 (mililitrede 105.25 TCID₅₀) veya SARS-CoV-1 (mililitrede 106.75-7.00 TCID₅₀) içeren aerosoller, jet nebulizatör yardımıyla üretildikten sonra Goldberg tamburu adı verilen kap içerisine ekilmiştir. Bu işlemler sonucunda, üst ve alt-havayollarından elde edilene benzer eşik dönüğü değerleri (20-22) elde edilmiş. 3 saatlik deney süresi sonunda, SARS-CoV-2'nin aerosol içerisinde canlılığını sürdürdüğü, enfeksiyon yapıcı titrenin; litre havada 103.5 düzeyinden 102.7 TCID₅₀ düzeyine gerilediği (benzer şekilde; SARS-CoV-1 için mililitrede 104.3 düzeyinden 103.5 TCID₅₀ düzeyine gerileme) saptanmıştır. SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik yüzeyde, bakır yüzeye kıyasla daha uzun süre stabil kaldığı ve 72 saat sonra her üç yüzeyde de canlılığını sürdürdüğü saptanmış. Bununla birlikte, 72 saat sonra, plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerde virüs titrelerinin belirgin olarak düştüğü (plastik yüzeyde 72 saat sonra; mililitrede 103.7 TCID₅₀ düzeyinden 100.6 TCID₅₀ düzeyine ve paslanmaz çelik yüzeyde 48 saat sonra mililitrede 103.7 düzeyinden 100.6 TCID₅₀ düzeyine gerileme) bildirilmiştir. SARS-CoV-1 virüsünün plastik ve paslanmaz çelik yüzeydeki stabilite kinetikleri benzer (plastik yüzeyde 72 saat sonra; mililitrede 103.4 düzeyinden 100.7 TCID₅₀ düzeyine ve paslanmaz çelik yüzeyde 48 saat sonra mililitrede 103.6 düzeyinden 100.6 TCID₅₀ düzeyine gerileme) bulunmuştur. Bakır yüzeyde; 4 saat sonra canlı SARS-CoV-2 ve 8 saat sonra canlı SARS-CoV-1 saptanmamıştır. Karton yüzeyde; 24 saat sonra canlı SARS-CoV-2 ve 8 saat sonra canlı SARS-CoV-1 olduğu belirlenmiştir. Tüm deneysel durumlar için, her iki virüs titresinin de üssel olarak azaldığı gösterilen araştırmada, bu azalma lineer logaritmik olarak (litre hava ya da mililitre yüzeyde TCID₅₀ konsantrasyonunun log₁₀ değeri) gösterilmiştir. SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2'nin aerosol içerisindeki yarı ömürleri benzer (SARS-CoV-2 için tahmini median değerler 1.1-1.2 saat (95CI=0.64-2.64) ve SARS-CoV-1 için tahmini median değerler 0.78-2.43 saat) bulunmuştur. Her iki virüsün bakır yüzeydeki yarı ömürleri de benzer saptanmıştır. Karton yüzeyde SARS-CoV-2 yarı ömrü SARS-CoV-1'den uzun bulunmuş. Her iki virüsün en uzun süre canlı kalabildiği yüzeylerin paslanmaz çelik ve plastik olduğu gösterilmiştir (SARS-CoV-2; paslanmaz çelik yüzeyde median 5,6 saat, plastik yüzeyde 6,8 saat). Her iki virüsün yarı ömürleri arasındaki farkın tahmini değerleri, karton yüzeyler hariç düşük bulunmuştur. Araştırmacılar, karton yüzeyde tekrar edilen deneylerde standart hata yani değişkenlik daha yüksek olduğu için sonuçların dikkatli yorumlanması konusunda uyarılmıştır.

Sonuç olarak; SARS-CoV-2 ve SARS-CoV-1'in deneysel ortamlarda dayanıklılıkları benzer bulunmuştur. Buradan hareketle araştırmacılar bu iki virüsün epidemiyolojik davranışları arasındaki farklılıkların; üst solunum yollarının yüksek viral yükü, SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların asemptomatik olsa da virüs bulaştırıcılıklarının devam etmesi durumlarından kaynaklandığını öne sürmüştür. Virüsün aerosol içerisinde saatlerce, yüzeylerde günlerce canlılığını sürdürmesi nedeniyle, tıpkı SARS-CoV-1'de hastane kaynaklı yayılım ve süper-yayılım olaylarıyla ilişkilendirilen aerosol ve yüzey teması yoluyla yayılımdaki gibi bir bulaş şeklinin, SARS-CoV-2 için de geçerli olabileceği çıkarımını yapmışlardır.

Van Doremalen, Neeltje, et al. "Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1." New England Journal of Medicine 382.16 (2020): 1564-1567. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973>



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 salgınla mücadelenin işgücünü sağlayan meslektaşlarımıza, hakkında henüz çok az bilğimiz olan bu yeni tip virüs ve yaptığı çok boyutta bulaşıcı, bir oranda da yaşamı tehdit eden hastalığı her yönüyle tanıtmaya çalıştık.

Bundan kısa süre önce “COVID-19 Makale Özetleri” ve “ COVID-19 Makale Özetleri İkinci Cilt” adıyla özetlemelerini yaptığımız ma-kaleler iki kitap bütününde toplanmıştır. Söz konusu kitapların çok fazla kişiye ulaştığını ve çok kişiden başvuru kaynağı olarak kullanıldığını öğrendik ve makale takibine ve özetlemeye ara vermemeye karar verdik. Üye grubumuzda her gece 21:00’de çalışmalarımızı paylaşmaya devam ettik. Böylece, yeni bir cildi dolduracak sayıda (toplam 47) makale özetimiz birikti. Önceki çalışma-mızın gördüğü ilgiden güç alarak, üçüncü cildin de dizgisini yapmak için en başından beri bize güvence veren Göksel Altınışık Ergur hocamıza gönderdik.

Erken Kariyer Görev Grubumuz, bilimsel ilerlemenin dayanışma ve tecrübenin zamanlı paylaşımı ile mümkün olduğunun bilincindedir. Makale özetlerini hazırlayan arkadaşlarımıza, gözden geçirilip düzenlenme konusunda Erken Kariyer Görev Grubu Revizyon Ekibi görev aldı. Revizyon Ekibi içinde görev alan Fatma Tokgöz Akyıl, Canan Gündüz Gürkan, Feride Marım, Hüseyin Arıkan, Zehra Nur Töreyn, Aycan Yüksel, İrem Şerifoğlu, Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu, Nagehan Emirlioğulları, Tuğba Ramaslı Gürsoy, Abdulsamet Sandal, Dilek Karadoğan’a 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 orijinalinin künyesini, özetten ilgi duyup aslına ulaş-mak 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 yarı-şarak işbölümü yaptığımız, makaleyi çevirmek için atak davrananın görevi üstlendiği, öte yanda yoğun olan/yorulanı dinlendirip uygun koşullar sağlanana dek yerini doldurmaya çalıştığımız eşit, adil ve en önemlisi kardeşçe bir ekip çalışması yaptık. Bu süreçte yalnızca COVID-19’u değil dostluğu, dayanış-mayı 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 kolları sıvadığımızı belirtmiştik, ürünlerini almaya da başladık. 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.

Üçüncü cilt her ne kadar sonuncu cilt olsa da, bizler Erken Kariyer Görev Grubu olarak yüksek sorumluluk bilinci ve dayanışma ruhuyla yeni projelerle bilimsel ve toplumsal ilerlemeye katkı sağlamaya devam edeceğiz.

Türk Toraks Derneği Erken Kariyer Görev Grubu

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

