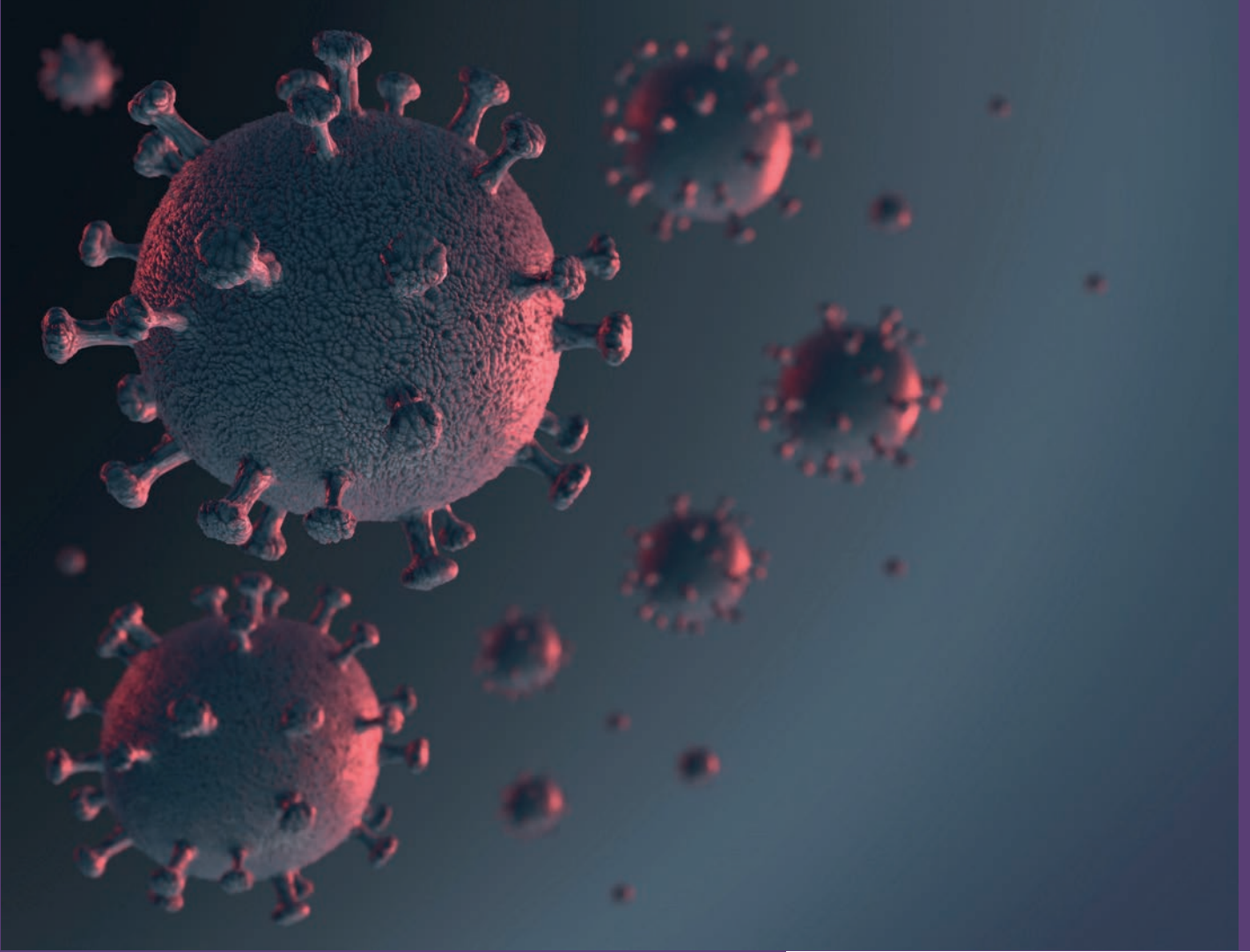


COVID-19



Editörler

Prof. Dr. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Volkan GENÇ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ANKARA TIP





Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi COVID-19

Editörler

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Volkan GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yazarlar

Arş. Gör. Gözde AK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Öğr. Gör. İrem Müge AKBULUT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Halit Emin ALICILAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Neslihan ALKIŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Prof. Dr. N. Defne ALTINTAŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Arş. Gör. Gül ARGA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı

Arş. Gör. Saliha AYDIN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş AYTÜR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alpay AZAP
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Arş. Gör. Caner BAYSAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Volkan BAYTAŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Arş. Gör. Türker BEKAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Öğr. Gör. A. Onat BERMEDE
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Arş. Gör. Pınar Karabak BİLAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Serhat BİRENGEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Sevcan BÜYÜK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Arş. Gör. Erkan BÜYÜKDEMİRCİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Doç. Dr. Başar CANDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Talal ÇAKMAK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Güle ÇINAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Meltem ÇÖL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erdinç DEVRİM
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Özlem DOĞAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Müge Günalp ENEYİLİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Süheyla Karadağ ERKOÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Şiyar ERSÖZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ebru EVREN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Aysun GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Sinan GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Volkan GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Ezgi GÜLTEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülsen GÜNEŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Seçilay GÜNEŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Serdar GÜRLER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Öğr. Gör. İrem Akdemir KALKAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Z. Ceren KARAHAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Akın KAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Aslıhan Gürün KAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Ayça KOCA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şehim KUTLAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Osman MEMİKOĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Ayşe Nur Usturalı MUT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Ahmet Burak OĞUZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Duygu ÖCAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Arş. Gör. Seval ÖZEN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Onur POLAT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

Arş. Gör. Merve SANCAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mine Hayriye SORGUN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Leyla TALAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Arş. Gör. Anıl TURHAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ebru US
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Çağlar UZUN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Sedat VEZİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Abbas YILMAZ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fügen YÖRÜK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

© Copyright 2020

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığına aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemler ile çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz.

ISBN

978-605-136-477-3

Kapak Tasarımı

Savaş Çalışkan

Kitap Adı

COVID-19

Dizgi

Ankara Üniversitesi Basımevi

Editörler

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu
Prof. Dr. Volkan Genç

Yayın Türü

E-Kitap

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler Tıp Fakültesi öğrencileri ve lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulama süresi, yöntemi ve kontrendikasyonları belirlemek için , okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Ankara Üniversitesi Basımevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişikliklerden sorumlu değildir.

Ankara Üniversitesi Basımevi

*İncitaşı Sokak No.10, 06510, Beşevler/ANKARA
Tel: 0312-213 66 55*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

*Hacettepe Mahallesi, A. Adnan Saygun Cad. No:35
06080 Altındağ/Ankara/Türkiye
+903123106370
www.medicine.ankara.edu.tr*

***Ulusal Egemenliğimizin 100.yılında
Milli Mücadelemizin Ölümsüz Kahramanlarının ve
COVID-19 ile Savaşırken Kaybettiğimiz
Tüm Sağlık Çalışanlarının Anısına....***



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi COVID-19

İÇİNDEKİLER

1	COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış / Meltem Çöl, Gülsen Güneş	127	Çocuklarda COVID-19 / Ergin Çiftçi, Gül Arga
9	COVID-19 Etkeni / Ebru Evren, Ebru Us	138	Gebelerde ve Yenidoğanlarda COVID-19 / Ergin Çiftçi, Seval Özen
17	Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri / Duygu Öcal, Sedat Vezir, Z.Ceren Karahan	145	Anestezi Uygulamalarında Kişisel Koruyucu Ekipmanlar ve Peroperatif Yönetim / Volkan Baytaş, A.Onat Bermede, Neslihan Alkış
29	Tanı ve İzlemede Laboratuvar Testleri / Özlem Doğan, Erdinç Devrim	153	Anestezi Uygulamalarında Hava Yolu Yönetimi / Süheyla Karadağ Erkoç, Sevcin Büyük, Ali Abbas Yılmaz
35	Görüntülemenin Yeri ve Radyolojik Bulgular / Çağlar Uzun	161	COVID-19 Salgınında Acil Servis Organizasyonu ve Triage / Ahmet Burak Oğuz, Onur Polat
43	Genel Klinik Özellikler / Güle Çınar, Mehmet Serhat Birengel	165	Acil Serviste COVID-19 Hastasının Değerlendirilmesi ve Stabil Hasta Yönetimi / Sinan Genç, Serdar Gürlü
49	Klinik Yaklaşım: Solunum Sistemi / Aslıhan Gürün Kaya, Akın Kaya	169	Acil Serviste COVID-19 Kritik Hasta Yönetimi / Ayça Koca, Müge Günlalp Eneyli
55	Klinik Yaklaşım: Nörolojik Sistem / Mine Hayriye Sorgun	177	Cerrahi Planlama / Şiyar Ersöz, Anıl Turhan, Volkan Genç
59	Klinik Yaklaşım: Kardiyovasküler Sistem / İrem Müge Akbulut, Başar Candemir	189	COVID-19 Salgını ve Vaka Fatalite Hızı Yorumlanması / Türker Bekar, Ayşe Nur Usturalı Mut, Meltem Çöl
67	Sitokin Fırtınası ve Tromboembolik Olaylar / Gözde Ak, Pınar Karabak Bilal, Mustafa Kemal Bayar	201	Türkiye’de COVID-19 Pandemisinin Kronolojik Olarak İncelenmesi / Merve Sancak, Meltem Çöl
79	COVID-19’dan Korunmada Etkili Yaklaşımlar / Halit Emin Alıcılar, Meltem Çöl	219	COVID-19 Pandemisinin Başlangıç Noktası Çin’e Özgü Bulgular ve Kontrol Önlemleri / Ayşe Nur Usturalı Mut, Meltem Çöl
85	3. Basamakta COVID-19 Hazırlığı / İrem Akdemir Kalkan, Ezgi Gülten, Alpay Azap	227	Güney Kore COVID-19 Salgın Süreci ve Yönetimi / Caner Baysan, Meltem Çöl
89	Tedavide Gelişmeler / Fügen Yörük, Osman Memikoğlu	233	COVID-19 Pandemisinin İspanya’ya Yansıması / Erkan Büyükdemirci, Meltem Çöl
101	Yoğun Bakımda Hasta Yönetimi / Leyla Talan, N. Defne Altıntaş	243	İtalya’daki COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış / Saliha Aydın, Meltem Çöl
107	Genel Rehabilitasyon Prensipleri / Seçilay Güneş, Şehim Kutlay	251	Almanya’da COVID-19 Salgını Değerlendirmesi / Talal Çakmak, Meltem Çöl
115	Pulmoner Rehabilitasyon / Aysun Genç, Yeşim Kurtaiş Aytür		

ÖNSÖZ

Dünya 2020 yılına Çin'den gelen bir enfeksiyon haberi ile adım attı. Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları görüldüğü bildirildi. Başlangıçta enfeksiyon sadece Çin'in bir bölgesinde idi, bizim ülkelerimize gelmesi uzak gibi geliyordu. Henüz dünya olağan hayatını yaşamaya devam ediyordu.

7 Ocak 2020'de bu vakalardaki etkenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olduğu belirlendi. Daha sonra hastalık adı da COVID-19 olarak tanımlandı.

Yeni Corona Virüs ülkemize resmi olarak ilk kez 11 Mart 2020'de adım attı. Ardından hepimizin bildiği ve içinde olduğu önlemler ve uygulamalar hızlı bir şekilde hayatımıza girdi. Pandemi, neredeyse tüm dünyada yaşamı durdurdu ve dünya belki de ilk kez böyle bir durum yaşadı. Benzer durum ülkemiz için de geçerli oldu ve çalışanlar dışında herkes evinde kalıyordu. Enfeksiyonun hızının azaltılmasında toplumun kurallara uymasının çok önem arz ettiği bir dönem geçiriyoruz.

Muhtemeldir ki, ilk haftalar enfeksiyonun seyri ile ilgili bilinmemezliğin getirdiği kaygı, tüm medyada konunun tüm gün boyunca işlenmesi ile daha da arttı. Çok konuşuldu, çok yazıldı, ancak ne doğru, ne yanlış arada karıştı.

Bu kitapta fakültemiz öğretim üyeleri Covid-19 enfeksiyonunu farklı boyutları ile ele alıyorlar ve kendi deneyimlerini de okuyucuları ile paylaşarak Ankara tıp vizyonunu ortaya koyuyorlar. Henüz ülkemizde enfeksiyon devam ediyorken, bu çok değerli bilgi kaynağının çok hızlı bir şekilde oluşturulmasında emeği olan tüm hocalarımıza çok çok teşekkür ediyorum.

Prof. Dr. Gülfem E. Çelik
Dekan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış

Prof. Dr. Meltem Çöl, Prof. Dr. Gülsen Güneş

1. GİRİŞ

SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 hızla birçok ülkeye yayılmıştır ve 11 Mart 2020 tarihinde 4000'den fazla insanın ölümüne yol açmasıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu tarihte resmen pandemi olarak ilan edilmiştir (1). COVID-19 hastalığı yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalık oldukça bulaşıcıdır ve ana klinik semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır. Çin'in Wuhan şehrinde 2019 'un sonunda ilk bildirilen COVID-19 vakasından bu yana, COVID-19 hızla Çin'in her yerine ve ardından dünyanın tüm ülkelerine yayılmıştır (2).

1.1.Etyoloji

Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Orthocoronavirinae alt ailesi içinde, CoV'lerin genomu zarflı, pozitif tek sarmallı RNA ve boyutu 26 kb ila 32 kb arasında değişen virüslerdir. Hem α - hem de β -CoV cinslerinin memelileri enfekte ettiği bilinmektedir; β -CoV'lerin neden olduğu son iki viral pnömoni salgını, şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome = SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromudur (Middle East Respiratory Syndrome =

MERS). 2002 yılında, SARS-CoV'un patlak vermesi ilk olarak Çin'de bildirilmiş ve daha sonra dünya çapında hızla yayılarak % 11 ile yüzlerce ölümle sonuçlanmıştır (3,4). 2012 yılında, MERS-CoV ilk olarak Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve daha sonra (%37 fatalite) diğer ülkelere yayılmıştır (5,6). COVID-19 hastalığına neden olan SARS CoV-2 de korona virüs ailesinden olup ciddi solunum yetmezliği oluşturan zarflı bir RNA virüsüdür. Önceki korona virusların ölüm oranları daha yüksektir, yeni karşılaştığımız koronavirusun ölüm oranı ise % 3-4 olarak tahmin edilmektedir (7). Koronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığına, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur (8).

1.2. Bulaşma yolu

Salgının başlangıcında Wuhan'da yapılan araştırmaların çoğu ilk hastaların, Wuhan'da deniz ürünleri satan bir pazarda çalıştığını ya da ziyaret ettiğini göstermiştir. İlk önce yılanlardan kaynaklandığı düşünülmüş, daha sonraki çalışmalar ise yarasalarla ilgisi olduğunu göstermiştir. Salgın ilerledikçe bu virüs enfeksiyonunun insandan insana damlacık yoluyla ve kirlenmiş zeminlerle temas eden ellerin yüze sürülmesi yoluyla bulaştığı gösterilmiştir (9). Virüs, klinik semptomların başlamasından 1-2 gün önce ve hastalık semptomlarından iki hafta sonra hastaların solunum sekresyonlarında bulunabilir(10,11). Ayrıca virüsün varlığı tam kan, serum, idrar ve fekal örneklerde de

saptanmıştır (7). SARS-CoV-2 virüsü oldukça bulaştırıcı olup üreme sayısı (R) 2'nin üzerindedir.

1.3. Klinik Özellikler

Hastalığın inkübasyon süresi ortalama 4-6 gün arasındadır. 291 hastayı içeren Çin'de yapılan bir çalışmada inkübasyon süresi ortancası 4 gün olarak bulunmuştur (10). Hastalığın başlangıcında, ana belirtilerin yorgunluk, ateş, kuru öksürük, miyalji ve dispne olduğu ve daha az yaygın semptomların ise burun tıkanıklığı, baş ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı, kusma, ishal olduğu belirtilmiştir. Ağır vakalar genellikle başladıktan bir hafta sonra dispne ve/veya hipoksemiye sahiptir ve daha sonra septik şok, ve ardından Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)'na girmişlerdir.

İlk yayınlanan çalışmalar arasında 2 Ocak'ta Çin'de yapılan ve yaş ortalaması 49 olan bir grupta ilk belirtilerin ateş (% 98), öksürük (% 76), nefes darlığı (% 55), kas ağrısı veya yorgunluk (% 44), balgam (% 28), baş ağrısı (% 8), hemoptizi (% 5) ve ishal (% 3) olduğu görülmüştür. Hastalığın erken dönemlerinde sadece bir hastada ateş görülmemiştir. On iki (% 29) olguda ilerleyen ARDS oluşmuştur (11). Wang ve ark'nın yaş ortalaması 56 olan 138 vakayı incelediği araştırmada hastaların 136'sında ateş semptomu bulundu (%99), 2 kişide ateş yoktu. Kuru öksürük % 59'unda, yorgunluk % 70'inde görülen semptomlardı, % 10'unda ise bulantı kusma gibi gastrointestinal semptomlar tespit edildi. Bu vaka serisinde 47 kişi (%34) taburcu olurken, 6 kişi (% 4) hayatını kaybetmiştir (12).

Hastaların çoğunun göğüs BT'lerinde buzlu cam görüntüsü saptanmaktadır, burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına ise nadiren rastlanmaktadır(13), bazı çalışmalarda konjunktivit de tanımlanmıştır (13,14).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Aralık 2019'da Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Wuhan şehir sağlık otoriteleri Wuhan Şehrinde nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını bildirdiler. 7 Ocak 2020'de Çin Hastalık ve Kontrol Merkezi, hastaların alt solunum yolu örneklerinden yeni bir koronavirüs tespit etti ve 11 Ocakta bunun

genomik bir sekans gösterdiğini açıkladı. Bu yeni koronavirüs daha sonra şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2019'da tanımlanan SARS-CoV-2'nin neden olduğu bu enfeksiyonu COVID-19 olarak adlandırdı (14,15).

Li ve ark'nın 425 hastada yaptığı çalışmada 15 yaş altı hasta bulunmuyordu. Hastaların % 56'sı erkek ve çoğunluğu 45 yaş ve üzerinde bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalarda da hastalığın ileri yaşlarda ve erkek hastalarda daha ağır seyrettiği gözlemlenmiştir (15).

Bu hastalığın insandan insana bulaştığı, özellikle yetişkinlerin COVID-19'a duyarlı olduğu ve hastalığın ciddiyetinin yaşla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık vb. komorbiditesi olan kişilerde hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Chen ve ark'nın, aynı hastanede COVID-19 teşhisiyle yatan 99 hastayı incelediği çalışmada, yaşlı erkeklerin enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) hızla girdiklerini ve bu durumun da hayatlarını tehdit edici bir durum yarattığını göstermişlerdir (16). Komorbiditelerin meta-analizinin yapıldığı bir çalışmada hastaların yaklaşık % 17'sinde hipertansiyonun, % 8'inde diyabet,% 5'inde kardiyovasküler hastalıklar ve % 2'sinde solunum sistemi hastalığının olduğu gösterilmiştir (17).

Bir çok solunum yolu virüsü mevsimsel özellik gösterir, bunlardan en iyi bilineni influenzadır. Bazı bilim adamları COVID-19'un mevsimsel bir özellik gösterebileceğini ve havaların ısınmasıyla azalacağını düşünürken, bazı bilim adamları bu virusun influenza virusuna benzemediğini ve mevsimden etkilenmeyeceğini düşünmekte, hastalığın sıcak bölgelerde de görülmesini destekleyici bir kanıt olarak sunmaktadırlar. Bu virusun mevsimsel bir özellik gösterebileceğini söylemek için yeterli kanıt yoktur (18).

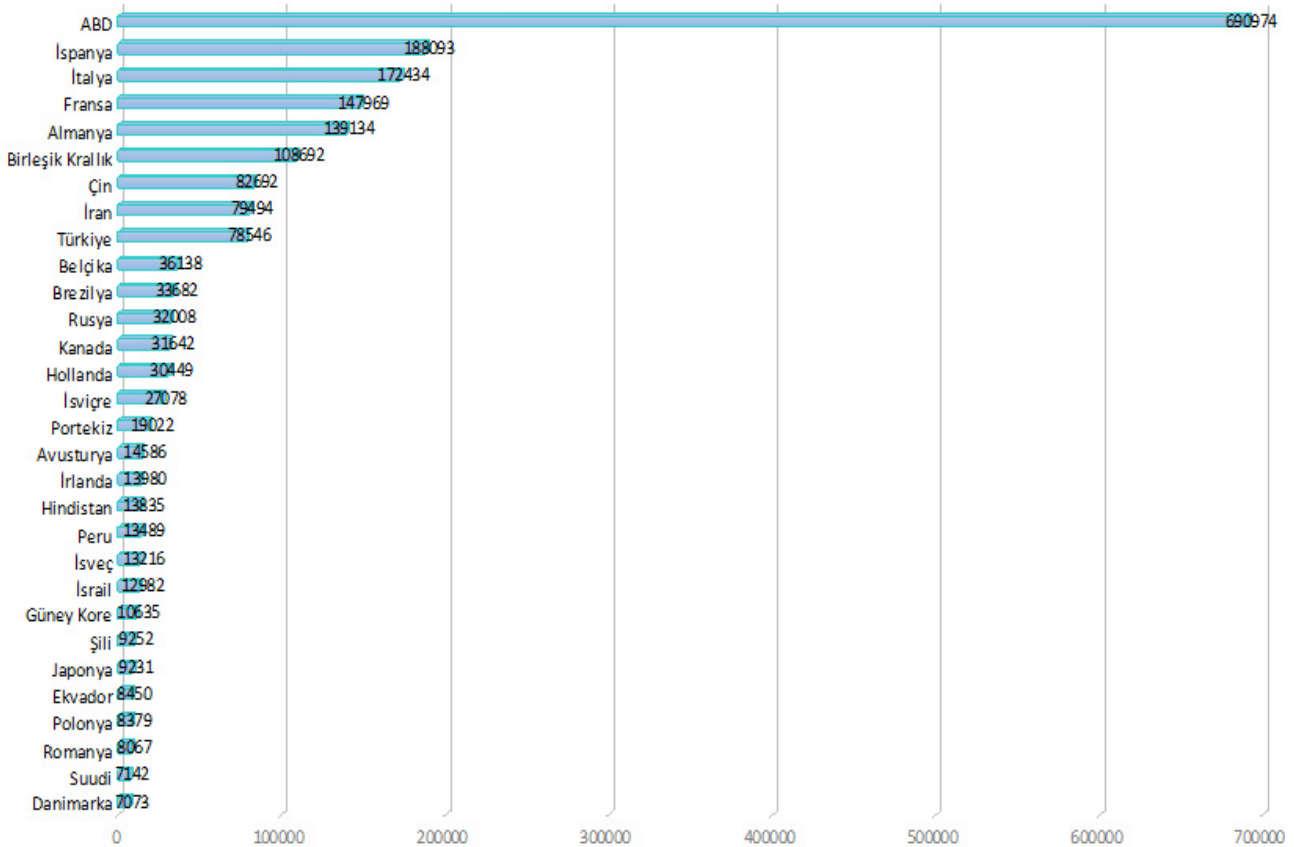
Li ve ark'nın 425 vakada yaptığı çalışmada bulaştırıcılık katsayısı (R0) 2.2 olarak tahmin edilmiştir, bu da ortalama olarak her hastanın 2.2 kişiye enfeksiyon yaydığı anlamına gelmektedir. Genel olarak, bir salgın, R0 1'den büyük olduğu

sürece artacaktır ve kontrol önlemleri R0 değerini 1'den daha az yapmayı amaçlamaktadır (15).

2.1. Dünya'da ve Türkiye'de Durum

Dünyada ilk COVID-19 vakasının Çin'de saptanmasından sonra Çin'de salgın kontrolü sağlanmaya çalışılırken Dünyanın değişik ülkelerine özellikle de Avrupaya hastalığın hızla yayıldığı görülmüştür. Aşağıdaki Şekil 1' de Dünyada en çok vaka görülen 30 ülkenin sıralanışı ve vaka sayıları yer almaktadır (19). Geldiğimiz noktada ABD nüfusunun fazlalığı ve önlemlerin uygulanmasındaki bazı sorunlar nedeniyle ve özellikle bazı eyaletlerde daha yoğun olmak üzere hem vaka sayısı hem ölüm sayısı açısından birinci sıradadır. Salgının ABD'de hızla yayıldığı söylenebilir. İspanya ise vaka sayısı açısından 2.sırada, ölüm sayısı açısından ise 3.sırada

bulunmaktadır. İspanya'da salgın yine çok büyük hızla yayılmış ve çok kişiyi etkilemiştir. İtalya da aynı şekilde büyük bir hızla vaka ve ölüm sayısı açısından artış göstererek vaka sayısında 3. Ölüm sıralaması açısından ise 2.sırada yer almaktadır. Fransa her iki parametre açısından 4.sıradadır. Bu ülkeler de salgın hızla yayılmış, ölüm sayıları beklenmedik oranda artmış olup son günlerde yayılımında azalma görülmüş ve bazı katı uygulamaların esnetilebileceği kararlaştırılmıştır. Almanya vaka sayısı açısından 5.sırada olmasına rağmen ölüm sayısı sıralaması açısından 9.sırada yer almıştır. Bu durumun Almanya'da çok sayıda test yapılarak hafif olguların da yakalanmış olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İlk olgunun saptandığı Çin ise vaka sayısı açısından 7. sırada iken, Nisan ayı sonunda Türkiye Çin ve İran'ı geçerek 7. sıraya yükselmiştir.



Şekil 1. 17 Nisan itibariyle en fazla COVID-19 vakası olan ilk 30 ülkenin vaka sayıları

Tablo 1' de toplam vaka ve ölüm sayılarına göre ilk sıralarda yer alan ülkelerin vaka, ölüm, fatalite hızı ve test sayıları görülmektedir. Buna göre vaka sayısı sıralaması ve ölüm sayısı sıralaması genel olarak benzemekle birlikte bir miktar farklılıklar da

bulunmaktadır. Bu salgın açısından toplam vaka ve ölüm sayısı önemli bir ölçüt olmakla birlikte, bu sayıların nüfus içerisindeki payı da değerlendirilebilir. Bunun dışında tabloda yer alan vaka-fatalite hızı da, hastalığın öldürücülüğü

açısından önemli bir ölçüttür. Bu tabloda, Fatalite hızı mevcut ölüm sayısının, mevcut vaka sayısına bölünüp yüzde olarak ifade edilmesi şeklinde hesaplanmış ve geriye giderek ölen hastaları içeren vaka sayısı üzerinden hesaplayarak bir düzeltme yapılmamıştır. Salgın bittiğinde hesaplanması daha iyi bir fikir verecektir. Rakamlar değerlendirildiğinde ilk sıralarda Belçika, İngiltere, İtalya, Fransa, Hollanda ve İspanya bulunmakta olup fatalite hızı %10'un üzerindedir. Türkiye de vaka fatalite hızı açısından Almanya ile birlikte bu listede en düşük olan ülkedir. Ayrıca Güney Kore, Japonya gibi ülkelerde de bu hız

oldukça düşüktür. Vaka fatalite hızını etkenin virölansı, salgının yayılış özellikleri, konakçının direnci, tarama politikası, tedavi hizmetleri ve demografik yapı (özellikle yaş dağılımı) gibi faktörler etkilemektedir (20). Test sayısı açısından da ülkenin nüfusuna orantılı olarak bakarsak İtalya, Almanya ve İspanya'nın ilk sıralarda olduğunu görmekteyiz. Türkiye'de testlerin efektif bir şekilde kullanımı biraz geç başlamış ancak sayı giderek artmıştır. Güney Kore'de ilk aşamada çok sayıda test uygulanarak, vaka sayısı 10.512 ve ölüm sayısı 214 ile sınırlı kalmış ve 2.04 fatalite hızıyla salgın kontrol altına alınmıştır.

Tablo 1. Toplam Vaka ve Ölüm Sayısına Göre Dünyada İlk 10 Ülke (18.04.2020)

Ülkeler	Vaka Sayısı Sıra	Ölüm Sayısı Sıra	Toplam Vaka	Toplam Ölüm	Fatalite Hızı	Test Sayısı	Test Sayısı/ Milyon Kişide
ABD	1	1	719.686	38.200	5,31	3.637.986	10.991
İspanya	2	3	191.726	20.043	10,45	930.230	19.896
İtalya	3	2	175.925	23.227	13,20	1.305.833	21.598
Fransa	4	4	147.969	18.681	12,62	463.662	7.103
Almanya	5	9	142.614	4.405	3,09	1.728.357	20.629
İngiltere	6	5	114.217	15.464	13,54	460.437	6.783
Çin	7	8	82.719	4.632	5,60	320.000*	2.820*
Türkiye	8	12	82.329	1.890	2,30	598.933	7.101
İran	9	7	80.868	5.031	6,22	330.137	3.931
Belçika	10	6	37.183	5.453	14,67	145.997	12.597
Hollanda	14	10	31.589	3.601	11,40	154.911	9.041

Kaynak: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>

* Guangdong, Çin (113,5 milyon nüfus) (28.02.2020)

Türkiye'de toplam ve günlük vaka dağılımı Şekil 2'de görülmektedir. 11 Mart'ta Türkiye'de ilk vakanın saptanmasıyla başlayan süreçte, toplam vakalar 21 Mart'ta 1000'e yaklaşmış, 27 Mart'ta 5 binli rakamlara ulaşılmış, 30 Martta 10 bin, 10 Nisandan sonra 50 bin ve 60 binlerde, 15 Nisan sonrası 70-80 binlerde seyretmiştir. Nisan sonu itibarıyla toplam vakalar 100 bini aşmış, daha önce 5 bine çıkmış yeni vaka sayıları giderek azalarak 2 binli rakamlara doğru gerilemiştir.

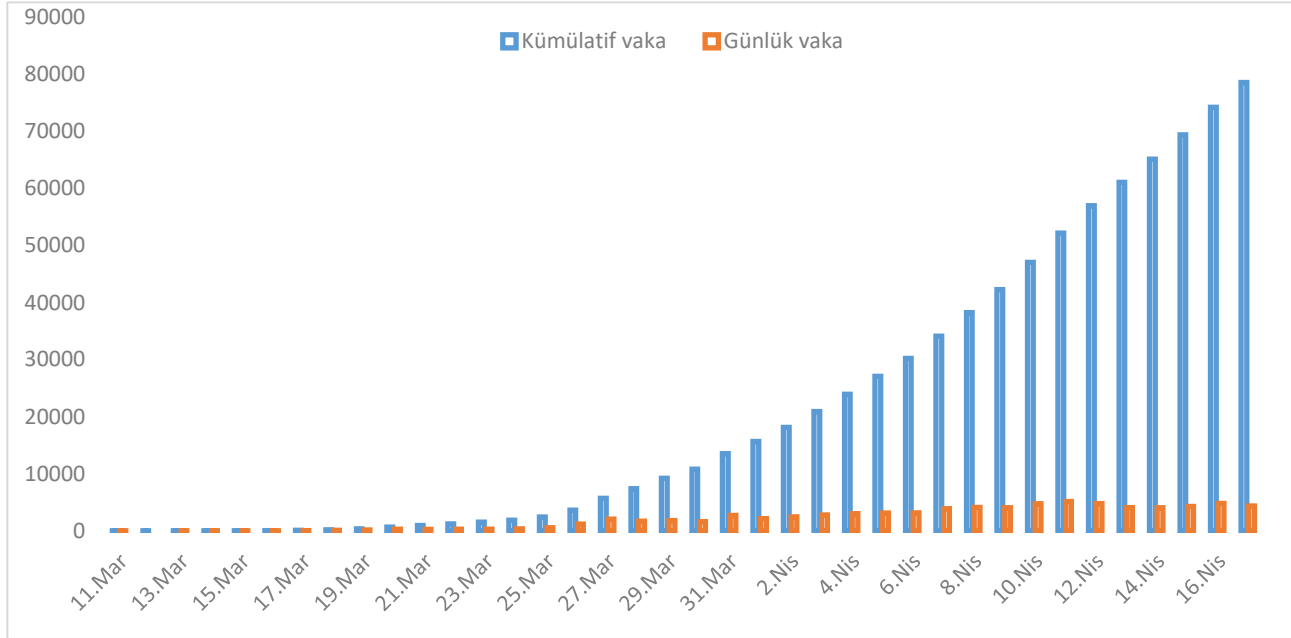
Türkiye'de toplam ve günlük ölüm vakalarının dağılımı Şekil 3'te görülmektedir. Türkiye'de ilk ölüm vakası 17 Martta gerçekleşmiş, Nisan ayı başlarında günlük ölen hasta sayısı 60-100 arasında değişmiş ve 14 Nisan itibarıyla 100'ün üzerine çıkarak son günlerde 120'nin üzerinde seyretmiş,

Nisan sonunda ise 100'ün altına inerek toplam sayı 3 bine ulaşmıştır.

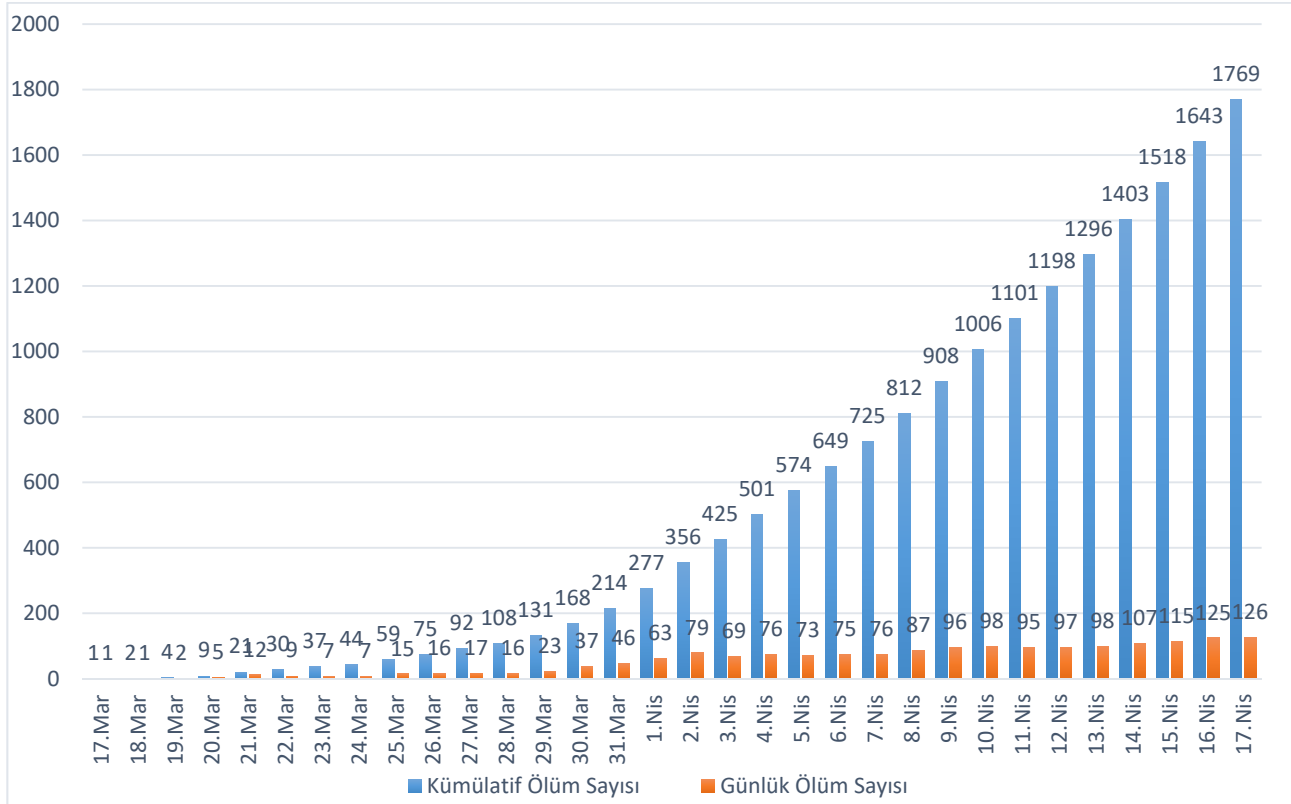
Türkiye'de vaka fatalite hızı %2,2 gibi düşük bir oran göstermekte olup, daha önce belirtilen tüm faktörler bu hız üzerinde etkilidir. Tedavi edici hizmet kapasitesinin aşılmamış olması ve bu hizmetlerin nitelikli olması yanı sıra nüfusumuzun yaş yapısının görece daha genç olması da etkilidir. 65 yaş üstü nüfusumuz, toplam nüfusun %9'unu oluştururken karşılaştığımız birçok ülkede bu oran %20 civarındadır. Ölenlerin ortalama yaşı 80'in üzerinde olan ülkeler bulunmaktadır. Bu yüzden yaşa özel hızları karşılaştırmak daha doğru olsa da henüz elimizde açıklanmış veriler olmadığı için bu karşılaştırma yapılamamaktadır. Ayrıca test negatif olan ancak klinik bulguları COVID-19 ile uyumlu olan ve buna göre tedavi uygulanan ve yaşamını

kaybeden vakaların da oldukça önemli oranda olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla kayıtlarla ilgili sorunlar da bu hız üzerine yansiyabilir. Bu hızların salgın bittikten sonra hesaplanması daha doğru sonuç verecektir. Şu an için dikkatli yorumlanması

daha uygundur. Bir ülkede mevcut nüfus içinde kaç vaka oldu, kaç kişi hayatını kaybetti gibi verilerin salgın sırasında ve sonrasında daha net değerlendirilmesi gerekir.



Şekil 2. Türkiye’de Toplam ve Günlük Yeni Vakaların Dağılımı (17 Nisan 2020)



Şekil 3. Türkiye’de Toplam ve Günlük Ölüm Sayılarının Dağılımı (17 Nisan 2020)

Türkiye’de mevcut bildirimlere bakıldığında iyileşen hasta sayısı giderek artmış, yoğun bakımda yatan hastalar 2 binlerin altına, entübe hastaların sayısı ise binin altına düşmüştür.

3. KORUNMA VE KONTROL

Dünya Sağlık Örgütü 30 Ocak 2020’de COVID-19 hastalığını uluslararası öneme sahip Halk Sağlığı Acil Durumu olarak, 11 Mart 2020’de ise pandemi olarak ilan etti. Koronavirüse karşı mücadelede koronavirüsün çok bulaştırıcı olması ve hastalıktan korunmada en önemli strateji olan aşının henüz olmaması nedeniyle diğer önlemlerin çok hızlı ve en etkili biçimde uygulanması ön plana çıkmaktadır. Şu ana kadar bu virüs için onaylanmış spesifik bir tedavi yoktur. Koronavirüse karşı bir aşı da henüz geliştirilmemiştir, bununla ilgili Dünya’da 30’un üzerinde merkezde çalışmalar yapılmaktadır. Aşının ilk aşaması olan virüs izolasyonu yapılmıştır, ancak aşının hazır olması için daha zamana ihtiyaç vardır. Bu nedenle hastalıktan korunma en önemli stratejidir.

Salgının kontrolünde iki strateji önerilmektedir. Birisi baskılama (suppression) diğeri de azaltma (mitigation) stratejisidir. Baskılama stratejisinde virusun bulaştırıcılık katsayısını (R_0) 1’in altına düşürmek ve böylece vaka sayısını veya insandan insana geçişini azaltmak amaçlanır. Bu stratejide koruyucu önlemler ve uygulamalar en yoğun şekilde ve hızla alınır. İkinci strateji olan hafifletme yaklaşımında ise salgının yayılımının yavaşlatılması ve salgının sağlık etkilerinin azaltılması amaçlanır. Yoğun bir baskılama stratejisi uygulandığında, daha çabuk vaka sayıları bir pik noktasına ulaşır bundan sonra azalmaya başlayacaktır (21,22).

Hastalık insandan insana damlacık yoluyla ve enfeksiyon ajanıyla kirlenmiş objelerden eller aracılığıyla alınarak ağza buruna ve göze temas ile bulaştığı için insanlar arasında fiziksel mesafenin oluşturulması ve ellerin yıkanması en önemli korunma yoludur. Salgının yönetiminde hastaların hızla bulunup izole edilmesi ve tedavisi, kaynağın ve temaslıların bulunarak gerekli önlemlerin alınması, toplumda sosyal mesafeyi azaltacak uygulamaların gündeme getirilmesi, seyahatler, toplu taşımların, toplantıların engellenmesi, işyerlerinin kapatılması gibi önlemlerin uygulanması önemlidir. Genel anlamda ülkede salgının kontrolü için pandemi

kurullarının oluşturulması, merkezi ve yerel düzeyde alınan önlemlerin etkililiğinin değerlendirilmesi ve izlenmesi gerekir. Bu süreçte ayrıca halk ile etkili iletişim kurmak, riskli grupları belirlemek, iletişimi engelleyecek faktörleri analiz etmek gerekmektedir (23).

Bulaşma yoluna karşı alınacak önlemler içinde el yıkama önem göstermektedir. Elimize bulaşmış olan virusların etkisizleştirilmesi için 20 saniye boyunca sabun ve suyla yıkanmalıdır. Eğer su ve sabun yoksa alkol ve dezenfektanlarla el temizliği yapılabilir. Özellikle halka açık alanlarda bulunduğu veya başka insanlarla temas kurulduğunda el yıkamak çok önemlidir. Su ve sabuna ulaşamayan durumlarda, en az %60 alkol içeren el dezenfektanlarının kullanımı önerilir. Olabildiğince eller burun, ağız ve gözlere dokundurulmamalıdır. Öksürür, hapşırıırken ağzın mendil ile kapatılması ve mendilin çöpe atılması, mendil olmayan durumlarda dirsek içiyle kapatılması gereklidir. En önemli korunma yollarından biri insanlarla sosyal mesafe koymaktır. Bu sosyal mesafenin 1-2 metre olması önerilmektedir. Sık kullanılan kapı kolları, aydınlatma düğmeleri gibi yüzeylerin temizlenmesi ve ev, iş yeri gibi kapalı alanların sık sık havalandırılması da önerilmektedir (24-26).

Bu gibi önlemlerin yanı sıra sosyal mesafenin korunabilmesi için toplu bulunan yerler ile ilgili önlemler alınması (restoran, spor salonları, AVM’lerin kapatılması vb) bu salgın sırasında gerekli olmuştur. Ayrıca toplu taşıma ile ilgili önlemler alınması, zorunlu sektörler dışında diğer faaliyetlerin durdurulması, zorunlu olan işyerlerinde sosyal mesafe dahil koruyucu önlemlerin alınarak çalışılması gerekmektedir. Bu salgın sürecinde ülkeler COVID-19 olan bölgelerden gelenlere karantina uygulanması gibi önlemleri de yerine getirmektedir. Sağlam kişilerin korunması açısından en önemli yaklaşım hastaların bulunup izolasyonu ve tedavilerinin yapılmasıdır. Hastaların büyük kısmı hafif ve asemptomatik vakalar olup bu vakaların evde takip ve izolasyonu da yapılmaktadır. Ancak bu durumda ev koşullarının izolasyon ilkelerine uygun olması sağlanmaya çalışılmalıdır. Bu nedenle bazı ülkeler, hafif vakaları da hastane veya belirlenmiş yerlerde takip ve izolasyon yapmayı tercih etmektedir.

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla yayıldığı için özellikle hasta olan kişilerin ve hastaya bakan kişilerin de maske takması önemlidir (14). Dünya Sağlık Örgütü, hasta kişilerin ve şüpheli kişilerin maske takmasını önermektedir. Ancak hastalığın belirtisiz seyretmesi de mümkün olduğu için sosyal mesafeye uymanın yanında herkesin dış ortamlarda ve özellikle kapalı ortamlarda maske takması uygulaması tüm ülkelerde yaygınlaşmaktadır. Ülkemizde de market, eczane, sağlık kuruluşu, toplu ulaşım araçları gibi yerlerde herkesin maske takması zorunlu hale getirilmiştir.

Hastalığın kontrolü farklı ülkelerde benzer uygulamalarla yapılmaktadır. Salgının başından itibaren uçuşların durdurularak, seyahatlerin kısıtlanması, “Evde kal” çağrısının yapılması, yurt dışından gelenlerin karantinaya alınması, okulların kapatılması, kafe, lokanta, sinema, tiyatro, berber gibi toplu bulunan yerlerin kapatılması, evden çalışma için esnek mesailerin uygulanması, şehirlerarası yolculukların yasaklanması gibi bir takım önlemler alınmıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından Pandemi Bilim Kurulu oluşturulmuş, bu kurul alınması gereken önlemler konusunda öneriler geliştirmiş, bu önlemlerin uygulanması konusunda merkezi otorite belirleyici olmuştur. Hem bu kurulda hemde illerde oluşturulan İl Pandemi Kurullarında halk sağlığı uzmanları da görev almıştır.

Hastaların izolasyonu, temaslıların izlenmesi, başka ülkelere gelenlerin 14 gün karantinada tutulması yanı sıra toplumdaki yaygınlık durumuna göre bölgelerin, şehirlerin karantina altına alınması, belli yaş gruplarının veya belli tarihlerde sokağa çıkmaya kısıtlamalar getirilmesi gibi önlemler gündeme getirilmektedir. Enfeksiyonu önlemek açısından salgının başlangıcından itibaren özellikle sağlık personelinin kişisel koruyucu ekipmanlarının sağlanması ve eğitim materyallerinin geliştirilmesi gerekir. Salgın yönetimi açısından olgu tanımlarının

belirlenmesi, salgının seyrinin raporlanması ve risk değerlendirmelerinin yapılması önemlidir. Epidemiyolojik analizlerin yapılabilmesi için veriler ilgili uzmanlarla paylaşılmalıdır. Analizlerin doğru yapılabilmesi açısından vakaların kayıt sistemleri güvenilir olmalı ve test sonucu negatif çıkmış olsa dahi klinik bulguları COVID-19 ile uyumlu olan olgular da kayıtlara geçirilmelidir. Ayrıca birçok ülke veri şeffaflığı ilkesine uymuş ve tüm vakaların özelliklerini kamuoyu ile paylaşmıştır.

Salgın sırasında tanı testlerinin yaygın olarak kullanılması tüm ülkeler açısından yaşamsal öneme sahiptir. Ancak sayıdan da önce gereken yerde ve zamanında kullanılmalıdır. Özellikle Güney Kore ve Almanya testin etkili kullanımı konusunda iyi birer örnek olmuşlardır. Güney Kore’de salgın başlangıcında ve mobil istasyonlar kurarak 500 binin üzerinde test uygulanmış ve salgın 10 bin vaka ve 232 ölümle sonuçlandırılmıştır. Etkili bir Sürveyans sistemi içinde, vakaların bulunmasının yanında hızlıca fiyasyon çalışması yapılarak kaynağın ve tüm temaslıların bulunması, uygun önlemlerle izlenmesi ve yaygın test uygulamaları başarının anahtarıdır. Bazı ülkelerde önlemler aktif bir şekilde uygulanırken biyoteknoloji ve elektronik bilgi sistemlerinden de yararlanılmıştır.

Sonuç olarak 27 Nisan itibariyle Dünyada 3 milyonu aşan vaka sayısı ve 200 binin üzerine geçmiş ölüm sayıları ve Türkiye’de 100 bini geçen vaka sayısı ve 3 bine ulaşan ölüm sayısı ile COVID-19 salgını tüm Dünyada ve ülkemizde önemli bir sorun olmaya devam edecektir. Salgın kontrolünde toplumda alınan önlemlerle bulaş yollarının engellenmesi, hasta ve temaslıların belirlenmesi tedavi ve izlemi, izolasyonu, hastane olanakları ve tedavi edici hizmetlerin yeterli olması en önemli noktalardır. Bu salgın, tüm ülkeler tarafından, epidemiyolojik veriler doğrultusunda ve baskılama yolu kullanılarak, vaka ve ölümleri engellemeye odaklı bir yaklaşımla yönetilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Park SE (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*, Apr;63(4):119-124.doi: 10.3345/cep.2020.00493.
2. Lai CC, Wang CY, Wang YH, et al (2020). Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*, Mar 19;105946. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105946.
3. Yesilbag K, Aytogu G. (2020) Coronavirus Host Divergence and Novel Coronavirus (Sars-CoV-2) Outbreak. *Clin Exp Ocul Trauma Infect*, 2(1):139-147
4. Graham RL, Donaldson EF and Baric RS. (2013)A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 11:836-848.
5. Zumla A, Hui DS and Perlman S (2015). Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 386:995-1007
6. Heng Li , Shang-Ming Liu , Xiao-Hua Yu , et al (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents*, Mar 29; 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
7. Kurtulus B, Ozlu T (2020). New Coronavirus: SARS-CoV-2. *Mucosa*, 3(1) ;1-4. doi: <https://doi.org/10.33204/mucosa.706906>
8. T.C.Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU). 2 Nisan 2020
9. World Health Organization. Novel coronavirus situation report-2. January 22,2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf> (Accessed on April 5, 2020).
10. Guan WJ, Ni ZY, Liang WH et al (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, Feb 28;NEJMoa2002032. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. pii: S01406736(20)30183-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, Feb 7;e201585. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
13. Chan JF, Yuan SF, Kok KH, et al (2020) A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*.395(10223): 514e23
14. Singhal T (2020) A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics* . 87(4):281–286 <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
15. Li Q, Guan X, Wu P, et al. (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>. [Epub ahead of print]
16. Chen L, Liu HG, Liu W, et al.(2020) Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 43(0):E005. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005>. [Epub ahead of print]
17. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al (2020) Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, Mar 12;S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
18. Huang X, Wei F, Hu L, et al. (2020) Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med*. 23(4):268-271
19. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 Situation update worldwide. (2020) Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (Erişim tarihi: 17 Nisan 2020).
20. Gordis L.(2009) Epidemiology. Measuring the occurrence of disease. pp:62-63. Fourth Edition. Saunders Elsevier.
21. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand (2020, 10 Nisan) Erişim adresi: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>
22. Sibel Sakarya. Covid 19 pandemisi toplum bağışıklığı yaklaşımı.(2020, 11 Nisan) Erişim adresi: <https://t24.com.tr/yazarlar/sibel-sakarya/kovid-19-pandemisi-toplum-bagisikligi-yaklasimi-ve-kanita-dayali-politika-uzerine-kisa-bir-degerlendirme,25928>
23. Hasuder. Yenikoronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisine Türkiye’de hazırlıklılık ve yanıt: 28.gün değerlendirmesi. Erişim adresi: <https://korona.hasuder.org.tr/pandeminin-28-gun-degerlendirmesi/>
24. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) How to Protect Yourself. (2020,4 Nisan) Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/prepare/prevention.html>
25. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. (2020, 4 Nisan). Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
26. Centers for Disease Control and Prevention. Environmental Cleaning and Disinfection Recommendations. (2020, 5 Nisan). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/cleaning-disinfection.html>

COVID-19 Etkeni

Doç. Dr. Ebru Evren, Prof. Dr. Ebru Us

1. GENEL BİLGİ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), yeni ortaya çıkan koronavirüsün sebep olduğu enfeksiyon hastalığıdır. CO ve VI koronavirüsten (İngilizce Coronavirus), “D” harfi İngilizce’de hastalık anlamına gelen “disease” kelimesinden, 19 ise vakaların görülmeye başladığı yıl olan 2019 yılından köken almaktadır.

Koronavirüsler, insanlar dahil olmak üzere pek çok canlıyı enfekte edebilen virüs ailesidir. Bu aileye ait pek çok virüs, yaklaşık olarak 50 yıldır bilinmektedir; örneğin bu grubun prototipi olan mürin koronavirüsü olan JHM 1947 yılında raporlanmıştır. Bazılarının moleküler replikasyon mekanizmaları ve patogenezi ise 1970’lerden beri bilinmektedir. Aslında bu aileye ait virüsler yaygın olarak bulunmakta olup, geçtiğimiz yıllara kadar soğuk algınlığının Rinovirüslerden sonra ikinci en sık sebebi olarak karşımıza çıkmaktaydılar. Virüs, insanda hastalık yapmasının yanı sıra sığır, domuz, at, hindi, kedi, köpek, sıçan ve fare gibi pek çok hayvanı da enfekte edebilmektedir. İnsan koronavirüsleri 1960’lı yılların ortalarında tespit edilmiş olup, yeni koronavirüs hariç insanları enfekte ettiği bilinen 7 adet koronavirüs bulunmaktadır.

2. TARİHÇE

Bu ailenin etkenleri göreceli olarak belirsiz semptomları olan virüsler arasında yer aldı, hatta yıllarca sadece insanda soğuk algınlığı etkenleri arasında sayıldı. Ancak 2002/2003 yılında Ciddi Akut Solunum Sendromu (SARS) tablosu ile yeni bir koronavirüsün hayatımıza girmesi ile etken daha iyi anlaşılır hale geldi, virüsün sadece soğuk algınlığına değil daha ciddi tablolara da yol açtığı görüldü. 2002/2003 yılında SARS ve 2012 yılında Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)’nin da görülmesiyle birlikte yeni çıkan koronavirüslerinin, hayvandan insana ve insandan insana geçme olasılığı da ortaya çıkmış oldu.

29 Aralık 2019’da Çin’in Wuhan şehrindeki deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir markette çalışan dört kişide ve aynı günlerde bu marketi ziyaret eden kişilerde akciğer enfeksiyonu (pnömoni) bulguları gelişmesi ile Çin hükümeti hem salgını kontrol altına almak hem de etkeni tanımlamak için çalışmalar yapmaya başladı. Çalışmaların sonucunda bu yeni virüsün koronavirüs ailesine ait olduğu tespit edildi. 12 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), virüse 2019-yeni koronavirüs (2019-nCoV) adını verdi. Artık hayatımızda tüm dünyayı tehdit eden yeni bir virüs bulunmakta olup, etkin tedavi ve aşı geliştirilmesine yönelik acil ihtiyaçları da beraberinde doğurmuştur.

3. BULAŞ YOLLARI VE DEZENFEKTANLARA DUYARLILIK

Virüs, temel olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Her ne kadar iyi bilinen ve soğuk algınlığına yol açan koronavirüsler insandan insana bulaşa da SARS etkeninin ortaya çıkmasıyla birlikte virüsün zoonotik olduğu, yani hayvandan(özellikle yarasa) insana da bulaşabildiği görülmüştür. 2019-nCoV de temel olarak damlacık yoluyla, hayvandan insana, insandan insana bulaşabilmektedir. Koronavirüsler zarflı virüsler olduğu için, dış ortama, dezenfektanlara duyarlı olmakla birlikte 2019-nCoV'un dış ortamda, özellikle cansız objelerin üzerinde bir süre canlı kalabileceği belirlenmiştir. Bu sebeple virüs, temel olarak damlacık yoluyla bulaşmakta ayrıca enfekte objelerin ellendikten sonra ellerin göze, buruna, ağıza değdirilmesiyle de bulaş görülmektedir.

Koronavirüslere etkili olduğu bilinen dezenfektanlar ve konsantrasyonları Tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo-1. Koronavirüslere etkili dezenfektanlar ve konsantrasyonları

Dezenfektan	Konsantrasyon
Etanol	%70
Sodyum hipoklorit	%0.05-1
Povidon-iyot	%10
Glutaraldehit	%2
İzopropil alkol	%50
Benzalkolyum klorid	%0.05
Formaldehit	%0.7

Tablo 2. İnsanı enfekte ettiği bilinen Koronavirüs ailesi üyeleri

Virüs	Cins	Konak	Semptom
İnsan CoV-229E	<i>Alfakoronavirüs</i>	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
İnsan CoV -NL63	<i>Alfakoronavirüs</i>	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
İnsan CoV-HKU1	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Pnömoni
İnsan CoV-OC43	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Hafif solunum yolu enfeksiyonu
SARS-CoV	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu
MERS-CoV Beta	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu
SARS-CoV-2 veya 2019-Yenikoronavirüs(2019-nCoV)	<i>Betakoronavirüs</i>	İnsan	Ciddi akut solunum sistemi sendromu

Virüs, pozitif polariteli olduğu için genom, direkt olarak kalıp olarak kullanılır ve çeşitli yapısal olmayan ve yapısal proteinler kodlanır.

Öncelikle genomik RNA kalıp olarak kullanılıp poliprotein 1a/lab translasyonu gerçekleşir ki, buradan replikasyon-transkripsiyon kompleksini

4. KORONAVİRAL GENOM YAPISI VE REPLİKASYONU

Koronavirüsler, *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Coronavirinae* alt ailesi içerisinde yer almaktadır. Alt aile, içerisinde dört cins içermektedir ve bu cinsler Yunan harfleri ile ifade edilmektedirler: *Alfakoronavirüs*, *Betakoronavirüs*, *Gamakoronavirüs* ve *Deltakoronavirüs*. Sadece alfa ve betakoronavirüslerin, insanı enfekte ettiği bilinmektedir.

2019-nCoV filogenetik analizinde virüs; betakoronavirüsler ile benzer genoma sahiptir. Betakoronavirüsler de 5 altcins ve 3 kabileye bölünmekte olup, 2019-nCoV Sarbecovirüs altcinsi ve kabile 2 içerisinde yer almaktadır.

İnsanı enfekte ettiği bilinen koronavirüs ailesi üyeleri Tablo-2’de listelenmiştir.

Koronavirüs ailesi, tek iplikçikli, pozitif polariteli, segmentsiz, zarflı pleomorfik RNA virüsleridir. Koronavirüsler en büyük pozitif polariteli RNA genomuna sahip virüs ailesidir. Genomun büyük olması, virüsün replikasyon sırasında konak hücreye daha az bağımlı olmasına yol açmaktadır. Replikasyonu solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşir. “Korona” terimi Latince de taç anlamına gelmekte olup virüs, adını yapısında bulunan taç benzeri yapılardan almaktadır.

(RTK) oluşturmak üzere yapısal olmayan proteinler (nsps) kodlanır. Daha sonra, iç içe geçmiş (nested) bir dizi subgenomik RNA (sgRNA), RTK tarafından aralıklı transkripsiyon tarzında sentezlenir. Transkripsiyonun sona ermesi ve yapısal proteinlerin kodlanacağı RNA eldesi,

açık okuma çerçeveleri (open reading frame-ORF) arasına yerleşmiş olan transkripsiyon düzenleyici sekanslardan sağlanır. Bu negatif iplikçikli sgRNA'lar, subgenomik mRNA'ların üretimi için kalıp işlev görür.

Tipik bir koronavirüsün genomu ve subgenomları en az altı ORF içerir. İlk ORFler (ORF1a/b), tüm genom uzunluğunun yaklaşık olarak üçte ikisini oluşturur ve 16 adet yapısal olmayan protein kodlar (nsp 1-16), ancak bu durum Gamakoronavirüsler için farklıdır, bu grupta nsp-1 bulunmamaktadır. ORF1a ve ORF1b arasında görülen bir nükleotidlik çerçeve kayması iki polipeptit üretimi ile sonuçlanmaktadır: pp1a ve pp1ab. Bu polipeptitler; virüsün kodladığı kimotripsin benzeri proteaz (3CL_{pro}) veya ana proteaz (M_{pro}) ve bir veya iki proteaz ile işlenerek 16 adet yapısal olmayan protein oluşur.

Genomun kalan üçte birini oluşturan diğer ORF bölgelerinden, en az dört adet yapısal protein kodlanır: spike-çıkıntı (S), membran (M), envelope-zarf(E) ve nükleokapsit (N) proteinleri. Farklı koronavirüslerde bu ana yapısal proteinlerin yanı sıra, o virüse özgü, HE proteini, 3a/b proteini, 4a/b proteini gibi yapısal ve aksesuar proteinler kodlanır.

Farklı koronavirüslerin genom sekansları incelendiği zaman, yapısal olmayan proteinleri kodlayan bölgeler arası %58, yapısal proteinleri kodlayan bölgeler arası %43 ve tüm genom düzeyinde ise %54 oranında benzerlik (identitii) bulunmaktadır. Bu oranlar; yapısal olmayan proteinlerin daha fazla korunduğunu, yapısal proteinlerin ise yeni konaklara adaptasyon konusunda daha çeşitli olduğunu düşündürmektedir.

Genel bilgiler ışığında RNA virüslerinin replikasyonunda mutasyon oranları DNA virüslerinden çok daha yüksek olduğundan, RNA virüslerinin genom büyüklüğü genellikle 10 kb'den daha azdır. Ancak koronavirüs genomu, RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahiptir ve uzunluğu 30 kb'dir. Genomun büyüklüğünün devamlılığının sağlanması; replikasyon-transkripsiyon kompleksinin (RTK) özel özellikleri ile ilişkilendirilmektedir.

Yapılan dizi analizi sonuçları, 2019 nCoV'nin tipik bir koronavirüs genom yapısına sahip olduğunu ve Yarasa-SARS benzeri (SL) -ZC45, Yarasa-SL ZXC21, SARS-CoV ve MERS-CoV içeren betacoronavirüs kümesine ait olduğunu göstermektedir. Koronavirüslerin filogenetik ağaç incelemesinde virüsün Yarasa-SARS benzeri (SL)-ZC45, Yarasa-SL ZXC21 ile daha yakın ilişkili olduğu ancak SARS-CoV ile daha az ilişkili olduğu belirlenmiştir.

5. YAPISAL OLMAYAN VE YAPISAL PROTEİNLERİN KORONAVİRÜS REPLİKASYONUNDA ÖNEMİ

Mevcut proteinlerin işlevleri daha önceden bilinen koronavirüslerin proteinleri temel alınarak açıklanmaktadır. Yapısal olmayan proteinlerin çoğunun viral replikasyondaki görevi tanımlanmış olmakla birlikte bazılarının görevi hala tam olarak açıklanamamıştır.

Dört yapısal protein, viriyonun bir araya getirilmesi ve koronavirüs enfeksiyon patogenezinde ve ilaç geliştirilmesi için hedef olabilmeleri açısından önemli yere sahiptir (Resim 1. Koronavirüsün şematik görünümü).

Yapısal olmayan ve yapısal proteinlerin işlevleri Tablo-3'de belirtilmiştir.

S proteini: virüs yüzeyinde, viral zarfın üzerinde çıkıntılar şeklinde olup, reseptöre bağlanma ve membran füzyonu ile virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır. Konak hücre tropizmini belirleyen önemli viral proteindir. S proteininin S1 ve S2 ilmekleri vardır, temel olarak S1 proteini konak hücre reseptörüne bağlanmasından, S2 proteini ise membran füzyonundan sorumludur. 2019-nCoV'ün S2 proteini yarasa-SL-CoVZC45 ve yarasa-SL-CoVZXC21 ile %93 oranında benzerlik göstermektedir. S1 proteininde ise bu benzerlik yaklaşık olarak %68 oranındadır. S1 ilmeğinin hem N hem C terminal kısmı konak hücre reseptörüne bağlanabilir. 2019-nCoV ve SARS-CoV, farklı kabileler içerisinde yer almasına rağmen her iki virüs de S1 proteini içerisinde 50 adet korunmuş proteine sahiptir. Bu sonuç; yeni koronavirüsün de SARS-CoV da olduğu gibi anjiyotensin

dönüştürücü enzim 2'yi (ACE 2) reseptör olarak kullanabileceğini düşündürmektedir.

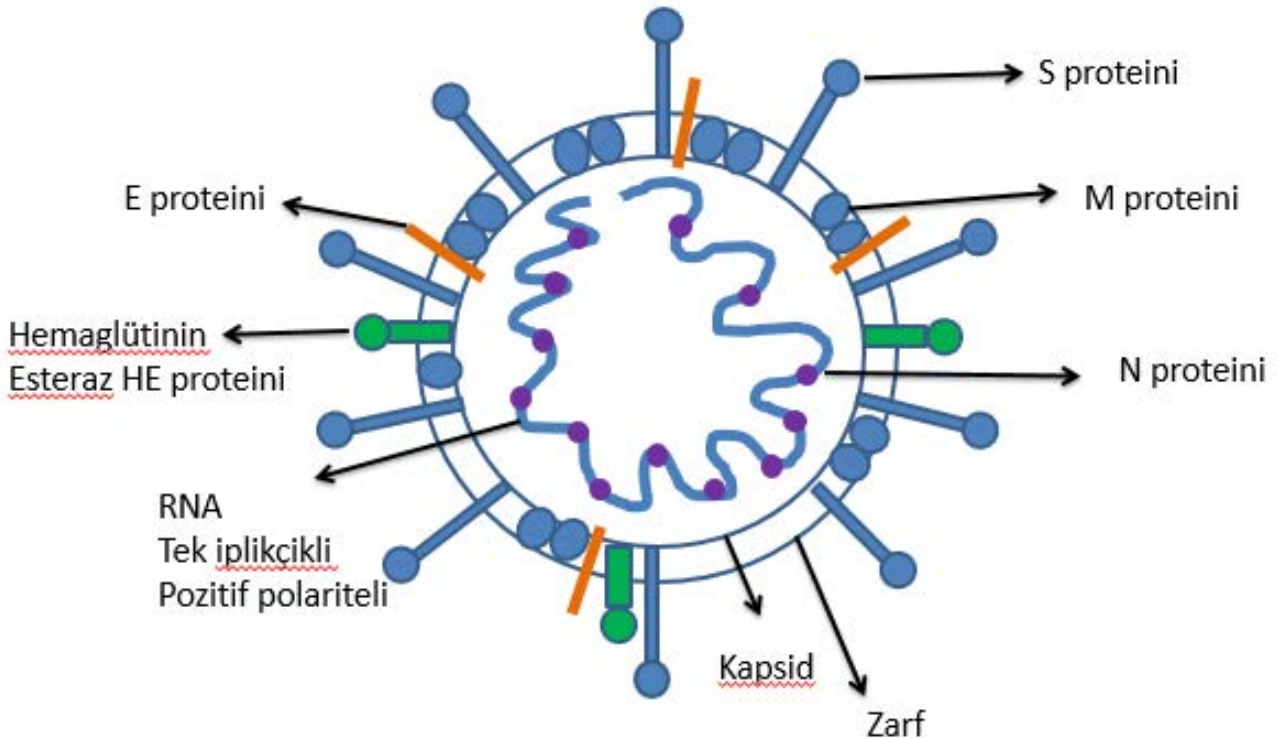
M proteini: N protein ile birlikte virüs oluşumu ve salınımda çok önemli rolü olan zarf proteinleridir. Üç adet transmembran bölümü vardır ve viriyonları (Viriyon=tam virus partikülü) şekillendirir, membran kavsini artırır ve nükleokapsite bağlanır. Nükleokapsit proteininin stabilizasyonunu sağlar. Böylece nükleokapsit-RNA kompleksinin oluşumu ve devamını sağlar. Viral hücre içi dengesinin ağırlanmasında önemli rol oynar. Konak hücrenin virüs tarafından duyarlı hale gelmesinde bu protein önemlidir, Toll-like reseptör bağımlı mekanizma ile Interferon beta(IFN-beta) yolağının aktive edilmesini sağlar.

E proteini: viral parçaların bir araya getirilmesi (assembly), virüs salınımı ve patogeneze rol oynar. Patogeneze rolü tam olarak bilinmemekle birlikte E proteinlerinin oligomerizasyonu, iyon kanalı oluşumuna sebep olur. Bu protein, hücre içerisinde diğer proteinlerle

etkileşerek protein aktivasyonu yapar. E proteini, virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında rol oynayan önemli bir virülans faktörüdür. Virüste E protein yok ise konakta viral yükün daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

N proteini: M protein ile birlikte virüs oluşumu ve salınımda çok önemli rolü olan zarf proteinleridir. Viral genomu farklı mekanizmalar yoluyla bağlayabilen iki alan içerir. Bu protein, genomun RTK'ya bağlanmasına yardımcı olmak için nsp3 proteinine bağlanır ve viriyon oluşumuna katkıda bulunur. Viral RNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. N proteini ayrıca, interferon antagonisti olarak davranır, böylece virüsün immün sistem tarafından yok edilmeye çalışılması da inhibe edilmiş olur.

Hemagglütinin Esteraz Proteini: zarf üzerinde bulunur, Daha spesifik olarak beta koronavirüslerde bulunan bir proteindir. Sialik asit içeren reseptörlere virüsün tutunmasını sağlar.



Resim 1. Koronavirüsün şematik görünümü

Tablo 3. Yapısal olmayan ve yapısal proteinlerin işlevleri

Yapısal Olmayan Protein (nonstructural protein-nsp)	Görevi
<i>nsp1</i>	Hücresel mRNA degradasyonu, IFN sinyalinin inhibisyonu
<i>nsp2</i>	Bilinmiyor
<i>nsp3</i>	Konağın doğal bağışıklık sisteminin baskılanması, sitokin ekspresyonun artışı
<i>nsp4</i>	Membranda vezikül oluşumu
<i>nsp5</i>	IFN sinyalizasyonunun inhibisyonu
<i>nsp6</i>	Otofagozom büyümesinin sınırlandırılması
<i>nsp7</i>	<i>nsp8</i> ve <i>nsp12</i> ile kofaktör
<i>nsp8</i>	<i>nsp7</i> ve <i>nsp12</i> ile kofaktör
<i>nsp9</i>	Dimerizasyon ve RNA bağlanması
<i>nsp10</i>	<i>nsp14</i> ve <i>nsp16</i> için destek proteini
<i>nsp11</i>	Bilinmiyor
<i>nsp12</i>	RNA bağımlı RNA polimeraz
<i>nsp13</i>	RNA helikaz, 5'trifosfataz
<i>nsp14</i>	Ekzoribonükleaz, N7metiltransferaz
<i>nsp15</i>	Endoribonükleaz
<i>nsp16</i>	2'-O-MTase; MDA5 tanımasından kaçmak, Doğal bağışıklığın olumsuz yönde etkilenmesi
Yapısal Protein	
<i>S proteini</i>	Konak hücrede reseptöre bağlanma Membran füzyonu Konak hücre tropizminin belirlenmesi ACE2 reseptörüne bağlanması
<i>M proteini</i>	Viriyonun şekillenmesi Virüs salınımı Nükleokapsit proteininin stabilizasyonu Nükleokapsit-RNA kompleksi oluşumu ve devamının sağlanması IFN-beta yolağının aktivasyonu
<i>E proteini</i>	Viral parçaların biraraya getirilmesi Virüs salınımı
<i>N proteini</i>	Viriyonun şekillenmesi Virüs salınımı IFN antagonisti
<i>Hemagglütinin Esteraz proteini</i>	Sialik asit içeren reseptörlere tutunma

6. SARS-CoV-2'NİN KÖKENİ VE DEVAM EDEN GELİŞİMSEL SÜRECİ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını 2019 Aralık sonunda Wuhan'da başlamıştır. Bu tarihten itibaren önce Çin'de sonra diğer ülkelerde hızla yayılarak dünya genelinde büyük bir sorun haline gelmiştir. Çin'den sonra dünyaya da yayılması, sınırlandırma tedbirlerinin başarısız olduğu ile ilgili ciddi şüphe uyandırmıştır. Bazı hastalardan izole edilen SARS-CoV-2 virüslerinin genomik dizi analizlerinde, dizi benzerliklerinin %99,9'un üzerinde bulunmuş olması virüsün insanlara geçişinin en önemli göstergesidir.

Koronavirüslerin doğal konağı yarasalardır ve gelişimleri yarasalarda şekillenir. Aslında insanlardaki koronavirüslerinin çoğunun yarasa rezervuarlardan türediği kabul edilmektedir. Çeşitli araştırma grupları tarafından SARS-CoV-2 ve sub-genus Sarbecovirus'a ait olan yarasa betacoronavirus'unun genetik benzerliği doğrulanmıştır. Çin'in Yunnan eyaletinde toplanan yarasa SARS-ilişkili koronavirüslerin (SARSr-CoV; RaTG13) dizileri ile yeni virüsün tüm dizisi arasında %96,2 oranında benzerlik varken, SARS-CoV (yaklaşık %79) veya MERS-CoV (yaklaşık %50) genomları ile bu derece bir benzerlik bulunmamıştır.

SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile aynı reseptörü yani anjiyotensin dönüştürücü enzim II (ACE2)'yi kullandığı doğrulanmıştır. Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2, ACE2'ye spike proteinlerinin reseptöre bağlanan bölgesi (RBB) aracılığı ile tutunarak membran füzyonunu başlatırlar ve böylece insan hücrelerine girerler. RBB'deki altı adet önemli aminoasit (AA) rezidüsünün beşi, SARS-CoV-2 ve SARS-CoV'da farklı olarak bulunmuştur. Bu bölgenin üç boyutlu olarak yapısı incelendiğinde SARS-CoV-2'nin çıkıntısının ACE2'ye bağlanma eğiliminin SARS-CoV'dan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu altı önemli AA, GD Pangolin-CoV ve SARS-CoV-2'de aynıdır. SARS-CoV-2 ve RaTG13 genomları daha benzer olmasına rağmen altı fonksiyonel bölgenin sadece biri, iki virüs arasında benzer olarak bulunmuştur. SARS-CoV-2 spike proteinin RBB'sinin pangolinlerde yeni ortaya çıkan rekombinasyonlar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Bu proteinde çok eski rekombinasyon olayları tanımlanmış olmakla birlikte SARS-CoV-2'deki ve GD Pangolin-CoV'daki benzer fonksiyonel bölgelerin aslında rastlantısal çakışan gelişim sonucu meydana gelmesi muhtemel görünmektedir.

SARS-CoV-2 RBB'deki AA rezidüleri, GD Pangolin-CoV'da yeni ortaya çıkan bir rekombinasyon sonucunda kazanıldıysa, bu bölgenin nükleotid dizisinin iki virüs arasında neredeyse aynı olması beklenir. Yapılan benzerlik yerine koyma oranı (u) hesaplamalarına göre bu rekombinasyonun yaklaşık 19.8-55.4 yıl önce olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2'nin Pangolin-CoV'dan çok yakın bir zamanda meydana gelmiş bir rekombinasyon sonucunda geliştiği düşüncesi çok olası değildir. Başka bir düşünceye göre spike'daki yüksek mutasyon oranı ile güçlü bir doğal seçilmenin birlikte meydana gelmesi ile iki virüs arasında benzer fonksiyonel AA rezidülerinin oluşmuş olması daha muhtemeldir. Bu bölgeler SARS-CoV-2 ve GD Pangolin-CoV'da korunmuş olmasına rağmen, RaTG13 kökeni SARS-CoV-2'den farklılaştıktan sonra, RaTG13 kökenindeki rezidüler mutasyonlarla değişmiş olabilir. Özet olarak, önemli AA bölgelerinin SARS-CoV-2 ve GD Pangolin-CoV arasındaki benzer bölgeleri, rekombinasyon nedeniyle olmasa da doğal seleksiyon ve rastgele mutasyonlar sayesinde meydana gelmiş görünmektedir.

SARS-CoV2 virüsleri arasında rekombinasyon olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır. L ve S tipleri birbiriyle sıkı bağlı olan SNP'lere dayanarak tanımlanmıştır. SARS-CoV2 virüslerinin iki ana tipi söz konusudur; ana tip olan L tipi yaklaşık %70 ve minör tip olan S tipi ise %30 oranında bulunmaktadır. L tipi daha sık görülmekle birlikte aslında S tipi SARS-CoV-2'nin ata versiyonudur. L tipi S tipinden köken almaktadır ve daha sık görülmektedir. Bu da L tipinin, S tipine göre daha yüksek bir yayılım oranı olduğunu göstermektedir. Mutasyonel yük analiz çalışmalarına göre, L tipi, S tipinden daha fazla sayıda türemiş mutasyonlara sahiptir. L tipi yeni gelişmesine rağmen daha hızlı yayılır ve insanlarda daha hızlı replike olur. Bu da L tipinde, S tipine göre daha fazla mutasyonun birikmesine neden olur. Yani L tipi daha hızlı yayılma/replikasyon oranlarına sahiptir. Tang ve ark.'nın (2020) çalışmasına göre Çin'de Wuhan'da ve Wuhan dışı bölgelerde L tipi daha fazla oranda bulunmakla birlikte Wuhan'da da Wuhan dışı bölgelere göre daha sıktır. Ayrıca 7 Ocak 2020'den önce, 7 Ocak'tan sonrasına göre yine L tipi daha çok görülmüştür. Yani L tipi 7 Ocak 2020'den sonra azalmıştır. L tipinin göreceli sıklığı S tipine göre çokken, Wuhan dışı bölgelerde ve 7 Ocak'tan sonra azalmasının nedeni muhtemelen Ocak 2020'den beri Çin'deki merkezi ve yerel hükümetlerin hızlıca kapsamlı kontrol önlemleri almış olmalarıdır. Bu çabalar sonucunda L tipi ağır seçici bir baskılanmaya maruz kalmış ve bu da L tipinin daha hızlı yayılmasına neden olmuştur. Diğer taraftan S tipi daha zayıf olarak seçici baskılanmıştır ve SARS-CoV-2 virüsleri arasında artmıştır. Yine de bu analizler farklı bölgeler ve zamanlarda elde edilen sınırlı sayıda SARS-CoV-2 genomuna dayalı incelemeler olduğundan daha kapsamlı genomik veriye ihtiyaç vardır.

L tipinin S tipinden nasıl geliştiği şu anda belirsizdir. Bazı hastalarda SARS-CoV-2 ile ilgili heteroplazmiye rastlanmıştır. Yani bazı hastaların hem L hem de S tipi ile enfekte olduklarına düşündüren yeni mutasyonlar bulunmuştur. ABD vatandaşı bir hastada L ve S tiplerinin bir arada bulunmasının sebebinin Wuhan ziyareti sırasında birden fazla kere enfekte olması nedeniyle olabileceği de düşünülmektedir.

6.1. SARS-CoV-2'nin Kökeni İle İlgili Teoriler

Doğal rezervuarlardan insanlara spesifik geçiş yolu belirsiz olmakla beraber çeşitli çalışmalar

pangolinlerin SARS-CoV-2'ye kısmi bir spike geni sağlamış olabileceklerini göstermiştir; SARS-CoV-2'nin spike proteinindeki kritik fonksiyonel bölgeler pangolinden izole edilmiş virüsteki ile neredeyse aynıdır.

SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV-benzeri koronavirüslerin laboratuvar manipülasyonu ile ortaya çıkmış olması olası görünmemektedir. SARS-CoV-2'nin RBB'si insandaki ACE2'ye bağlanmak üzere uyum sağlamıştır. Ayrıca eğer genetik manipülasyon yapılmış olsaydı, muhtemelen betakoronavirüsler için mevcut olan çeşitli ters-genetik sistemlerden biri kullanılırdı. Bununla beraber genetik veriler SARS-CoV-2'nin daha önce kullanılan bir virüsten köken almadığını göstermektedir. Andersen ve ark.'nın (2020) çalışmasında SARS-CoV-2'nin kökenini açıklayabilecek üç hipotez sunulmuştur:

- 1) Bir hayvan konakta zoonotik transferden önce doğal seçilme
- 2) Zoonotik transferden sonra insanlarda doğal seçilme
- 3) Pasajlama sırasında seçilme

Bir hayvan konakta zoonotik transferden önce doğal seçilme: COVID-19'un erken olguları Wuhan'daki Huanan pazarı ile bağlantılı olduğundan, bu bölgede hayvan bir kaynağın var olması muhtemeldir. SARS-CoV-2 ve yarasa SARS-CoV-benzeri koronavirüslerdeki benzerlikler, yarasaların rezervuar olarak rol oynadığını düşündürmektedir. *Rhinolophus affinis* türü yarasadan örneklenen RaTG13, SARS-CoV-2 ile ~%96 benzer olmasına rağmen RBB'sindeki çıkıntıları insandaki ACE2'lere etkili bir şekilde bağlanamaz. Guangdong şehrine illegal olarak getirilen Malayan pangolinleri (*Manis javanica*) SARS-CoV-2'ye benzeyen koronavirüsleri bulundurulur.

RaTG13 yarasası virüsü, SARS-CoV-2 genomuna en yakın olan virüs olsa da, bazı pangolin koronavirüsleri RBB'leri en güçlü benzerliğe sahiptirler. Bu da açık olarak göstermektedir ki SARS-CoV-2 spike proteininin insan-benzeri ACE2'ye bağlanmaya uygun hale gelmesi doğal seçilimin bir sonucudur.

Zoonotik transferden sonra insanlarda doğal seçilme: SARS-CoV-2'nin bir atasının,

adaptasyon yoluyla genomik özellikleri kazanarak insanlara geçmiş olması muhtemeldir. Bu bir defa mümkün olduğunda bu adaptasyonlar sonucunda pandemi ortaya çıkabilir. Pangolinde bulunan ve SARS-CoV-2'dekine çok benzeyen bir RBB'nin varlığı, insanlara geçen virüste de aynı durumun söz konusu olduğunu düşündürür. Güncel sekans verilerine dayanarak SARS-CoV-2'nin atasının çıkış tarihi 2019 Kasım sonu ile Aralık başıdır, bu tarihler doğrulanmış en erken olgu ile uyumludur.

Pasajlama sırasında seçilme: Tüm dünyada biyogüvenlik düzeyi 2 laboratuvarlarda hücre kültürü ve /veya hayvan modellerinde yıllardır yarasa SARS-CoV benzeri koronavirüslerin pasajlandığı temel araştırmalar yürütülmektedir. SARS-CoV ile ilgili laboratuvar kaçaklarına dair belgelenmiş örnekler de söz konusudur. Bu nedenle SARS-CoV-2 ile ilgili olarak da kaza sonucu laboratuvar kaçağı olması ihtimali gözden geçirilmelidir. SARS-CoV çalışmalarında gözlenen hücre kültüründe pasaja uyum sırasında kazanılmış RBB mutasyonlarının meydana gelme olasılığı teorik olarak SARS-CoV-2'de de söz konusudur. Pangolinlerde bulunan ve neredeyse aynı RBB'ye sahip SARS-CoV benzeri koronavirüsler ile ilgili bulgular, SARS-CoV-2'nin bunları rekombinasyon veya mutasyon yolu ile nasıl kazandığı ile ilgili daha güçlü açıklamalar sağlar. Yeni polibazik bölünme bölgeleri düşük patojen avian influenza virüsün in vitro veya in vivo olarak uzun süreli pasajlardan sonra gözlenmiştir. Ayrıca bir hipoteze göre SARS-CoV-2'nin hücre kültürü veya hayvan pasajı ile çoğaltılması için yüksek derecede genetik benzerliği olan progenitör virüsün önceden izole edilmesi gerekmektedir. Polibazik bölünme bölgesinin oluşması için hücre kültüründe veya insanlardakine benzer ACE2 reseptörü olan hayvanlarda tekrarlayan pasajlara ihtiyaç vardır. O-bağlı glikanların oluşması hücre kültürü pasajı ile muhtemel değildir, bu durum immün sistemin olaya katıldığını gösterir.

Bir hayvan virüsünün tür sınırını geçerek insanları nasıl enfekte ettiğinin ayrıntılı olarak incelenmesi gelecekteki zoonotik olayları engellemeye yardımcı olacaktır. Hayvanlarda dolaşan SARS-CoV-2'ye en yakın virüsü tanımlamak virüslerin işlevleri ile ilgili çalışmalara büyük katkılar sağlayacaktır. RaTG13 yarasası dizisinin elde edilmiş olması, anahtar RBB mutasyonlarını ve

polibazik bölünme bölgesini ortaya çıkarmaya yardım etmiştir. Kanıtlar SARS-CoV-2'nin kasıtlı olarak manüple edilmiş bir virüs olmadığını gösterse de, şu anda virüsün kökeni ile ilgili diğer teorileri kanıtlamak mümkün değildir. Laboratuvar

kaynaklı senaryolar kabul edilebilir görünmemektedir. Daha fazla bilimsel veri ile hipotezlerin desteklenmesi gereklidir. Hayvanlardan ilgili viral dizileri elde etmek viral orijini ortaya çıkarmanın en kesin yoludur.

KAYNAKLAR

- WHO. Coranavirus. Available on: https://www.who.int/health-topics/coronavirüs#tab=tab_1
- American Society for Microbiology. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Update: Uncoating the Virus. Available on: <https://asm.org/Articles/2020/January/2019-Novel-Coronavirüs-2019-nCoV-Update-Uncoating>
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, et al (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, Feb 22;395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Weiss SR, Navas-Martin S (2005). Coronavirüs pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirüs. *Microbiol Mol Biol Rev*, Dec;69(4):635-64.
- Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*, Apr 7. pii: S0092-8674(20)30338-X. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045.
- Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, et al (2020). Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian J Pharmacol*, Jan-Feb;52(1):56-65.
- Tian HY (2020). 2019-nCoV: new challenges from coronavirus. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, Mar 6;54(3):235-238.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*, Mar;55(3):105924.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*, Mar 13;7(1):11.
- Guarner J (2020). Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *Am J Clin Pathol*, Mar 9;153(4):420-421.
- Schoeman D, Fielding BC (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*, May 27;16(1):69.
- ECDC Technical Report 18 February 2020. Interim guidance for environmental cleaning in non-healthcare facilities exposed to SARS-CoV-2. Available on: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-guidance-environmental-cleaning-non-healthcare-facilities-exposed-2019>
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al (2020). Proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26; 450-452.
- Wu F, Zhao Su, Yu B et al (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579: 265-269.
- Huang C, Wang Y, Xingwang L et al (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497-506.
- Ge XY, Li JL, Yang XL et al (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503: 535-538.
- Lim PL, Kurup A, Gopalakrishna G et al (2004). Laboratory-acquired severe acute respiratory syndrome. *N Eng J Med*. 350, 1740-1745.
- Ito T, Goto H, Yamamoto E et al (2001). Generation of a Highly Pathogenic Avian Influenza A Virus from an Avirulent Field Isolate by Passaging in Chickens. *J Virol*, 75: 4439-4443.
- Tang X, Wu C, Li X, et al (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Science* Review, nwa036, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- Lu R, Zhao X, Li J, et al (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, Epub 2020/02/03. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, et al (2020). The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol*, Apr;92(4):455-459.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al (2020). Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv*, Jan 23. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>
- Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, 9(1):221-36.
- Wei X, Li X, Cui J (2020). Evolutionary Perspectives on Novel Coronaviruses Identified in Pneumonia Cases in China. *National Science Review*, 7(2):239-242.
- Gralinski LE, Menachery VD (2020). Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2). Epub 2020/01/30. doi: 10.3390/v12020135.
- Wong MC, Cregeen SJJ, Ajami NJ, Petrosino JF. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *bioRxiv*, 19 Feb. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207>

Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

Öğr. Gör. Duygu Öcal, Öğr. Gör. Sedat Vezir,
Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan

Genel olarak enfeksiyonların tanısı; enfekte hastada enfeksiyon alanından alınan uygun klinik materyalde etkenin mikroskopik olarak gösterilmesi, üretilmesi, antijenlerinin veya nükleik asitlerinin tespitini sağlayan yöntemlerle doğrudan konulabileceği gibi, hasta serumunda etkene karşı oluşan spesifik antikorların gösterilmesi ile dolaylı olarak da konabilir.

SARS-CoV-2 özelinde rutin mikrobiyolojik tanıda altın standart, uygun klinik örneklerde viral RNA varlığının gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile gösterilmesidir. Klinik örneklerde antijen varlığını araştıran testler bulunmakla birlikte, bu testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle klinik tanıda kullanılması önerilmemektedir. Hastalarda IgM ve/veya IgG tipi özgül antikorların araştırılması, seçilmiş gruplarda (kuvvetli klinik şüpheye rağmen tekrarlayan RT-PZR negatifliği olan hastalar, vb.) ve epidemiyolojik araştırmalarda yarar sağlamaktadır. Henüz kesin bir tedavi ve aşısı bulunmayan COVID-19'un zamanında ve doğru laboratuvar tanısının konması, enfekte bireylerin hızlı tanımlanması, tedavisi, izolasyonu ve temaslı sürveyansını da içeren hasta yönetimi, virüs yayılımının yavaşlatılması, enfeksiyon kontrol stratejilerinin belirlenmesi, dolayısıyla pandeminin yavaşlatılmasında büyük öneme sahiptir.

Enfeksiyonun klinik tanısı, hastaların klinik özellikleri ile laboratuvar ve radyolojik bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle konulabilse de COVID-19 semptom ve radyolojik bulgularının spesifik olmaması nedeniyle, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, RT-PZR gibi nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) kullanılarak virüse spesifik bir veya birden fazla gen bölgesinin in-vitro olarak çoğaltılması ile laboratuvar tarafından doğrulanması gerekmektedir. Bununla birlikte, moleküler tanı için ideal örnek türü ve miktarı, örneğin alınması gereken ideal zaman, konaklar arası bağışık yanıt farkı, farklı yaş gruplarında ve farklı komorbiditeleri olan hastalarda hastalığın seyri ve virüs dinamikleri, viral yük-hastalık ilişkisi, virüs atılım yolları ve miktarı ile klinik evre ilişkisi, viral evrim ve bunun tanı yöntemleri üzerine etkisi gibi birçok bilinmeyen bulunması, enfeksiyonun mikrobiyolojik tanısının konmasını zorlaştırmaktadır.

COVID-19 ile beraber viral veya bakteriyel ko-enfeksiyonlar meydana gelebileceğinden, şüpheli vaka tanımını karşılayan tüm hastalar, başka bir solunum yolu patojeninin bulunup bulunmamasına bakılmaksızın SARS-CoV-2 açısından test edilmelidir. Gerekli görülen hastalarda, toplum kökenli pnömoni için kılavuzlarda önerildiği şekilde rutin laboratuvar prosedürleri kullanılarak diğer solunum patojenleri araştırılmalıdır. Hastalara uygulanan ek testler SARS-CoV-2 araştırılmasını geciktirmemelidir.

Olası vaka tanımına uyan ve enfeksiyon bulguları ağırlaşarak devam eden kişilerden alınan bir veya birden fazla RT-PZR testi sonucunun negatif olması; COVID-19 enfeksiyonu şüphesini dışlamaz. Bu hastalarda klinik, radyolojik ve diğer laboratuvar bulguları doğrultusunda vaka yönetimi sağlanmalıdır.

1. ÖRNEK ALIMI, SAKLANMASI VE NAKLİ

1.1. Örnek Seçimi ve Alınması

COVID-19 için inkübasyon süresi ortalama 5,2 gün olmakla birlikte, bireyler arasında büyük farklılıklar (1-14 gün) olduğu ve virüs atılımının klinik bulgular başlamadan önceki asemptomatik evrede de gerçekleşebildiği bilinmektedir. Enfeksiyonun evresine göre virüsün vücuttan

atılma yolları ve farklı vücut bölgelerinde viral yük miktarı henüz net bir şekilde ortaya konmamış olsa da özellikle hastalığın başlangıç ve progresyon evrelerinde virüs, solunum yollarında tespit edilmektedir. Alt solunum yolu örneklerinde viral yük, üst solunum yolu örneklerinden daha yüksek olup özellikle bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL) ve balgam örneklerinde yüksek pozitiflik (sırasıyla %93, %69) tespit edilmektedir. Üst solunum yolu

örneklerinde en fazla pozitiflik tespit edilen klinik örnek burun sürüntüleridir (vakaların yaklaşık üçte ikisinde). Faringeal sürüntülerde hastaların ancak üçte birinde virüs varlığı gösterilebilmiştir. Özellikle akciğer bulguları olan bazı ağır hastalarda virüs sadece alt solunum yolu örneklerinde tespit edilebilmektedir. Solunum sistemi dışında virüs dışkı (yaklaşık %30 vakada) ve nadiren kan (%1 vakada) gibi diğer klinik örneklerde tespit edilebilir. İdrar, beyin-omurilik sıvısı, vajinal sekresyonlar ve diğer dokularda henüz virüs varlığı gösterilmemiştir.

Virüsün gastrointestinal sistemde aktif olarak replike olduğu ve dışkı ile canlı virüs atıldığı gösterilmişse de fekal-oral yolla SARS-CoV-2 bulaştığına dair kanıt bulunmamaktadır. Dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı, klinik bulgular düzeldikten sonra uzun süre tespit edilmeye devam edebilmektedir. Solunum sistemi ve dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilen hastalarda yapılan çalışmada, solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA pozitifliğinin semptomların başlangıcından itibaren ortalama 16,7 gün, dışkı örneklerinde ise 27,9 gün devam ettiği belirtilmiştir. Faringeal sürüntülerin negatif hale gelmesinden sonra balgam ve dışkıda SARS-CoV-2 RNA varlığı sırasıyla 39 ve 13 güne kadar saptanmaya devam etmiştir. Bu çalışmalar, faringeal sürüntü örnekleri negatif bulunan hastaların gerçekten virüs taşıyıp taşımadığı ve bu hastalarda karantina şartlarının kaldırılmasından önce ek vücut bölgelerinin SARS-CoV-2 varlığı açısından örneklenmesinin gerekip gerekmediği konusunda tartışma yaratmıştır.

SARS-CoV-2 kanda nadiren bulunsa da transfüzyon ile virüsün aktarımına dair kanıt bulunmamaktadır. Donörlerden alınan plazma örneklerinde viral RNA tespit edilse bile bu donörlerden trombosit ya da eritrosit süspansiyonu almış alıcıların hiçbirinde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilmemiştir. Dışkıda olduğu gibi, kanda da SARS-CoV-2 RNA'sının saptanmasının enfektivite göstergesi olup olmadığı halen belirsizliğini korumaktadır.

Mevcut bilgiler ışığında enfeksiyonun RT-PZR ile doğrudan tanısı için hastalardan öncelikle alınması gereken örnekler solunum yolu örnekleridir. Virüsün üst solunum yolu dokularında replikasyonu çok yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ), ayaktan tedavi gören hastalarda nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü veya yıkama örneklerinin birlikte alınmasını önermektedir. Sürüntü örneklerinin alımında sadece plastik veya alüminyum şaftlı sentetik uçlu eküvyonlar (polyester veya Dacron) kullanılmalıdır. Kalsiyum alginat veya pamuk uçlu ve tahta şaftlı eküvyonlar PZR reaksiyonu üzerine inhibitör etki göstermesi ve virüsü doku içinde hapsederek transport vasatına yeterince virüs geçişine engel olması sonucunda yalancı negatif sonuçlara neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Hastalardan alınan orofaringeal ve nazofaringeal sürüntü veya yıkama örnekleri aynı tüp içinde birlikte gönderilmelidir. İdeal olarak önce orofaringeal sürüntü örneği alınmalı, sonrasında aynı eküvyon kullanılarak nazal/nazofaringeal sürüntü örneği alınmalı ve viral taşıma besiyerine konulmalıdır.

Sürüntü örneklerinin doğru şekilde alınması doğru tanı için çok önemlidir. Orofaringeal sürüntü örneği alınma işleminin, bir öğürme refleksini ortaya çıkarması gerekir, ancak öğürme refleksi kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Özellikle tonsillerin üzeri ve orofarinksin tüm duvarlarından rotasyon hareketi ile örnek alınmalıdır. Nazofaringeal sürüntü örneğinin düzgün bir şekilde alınabilmesi için, eküvyonun burun boşluğuna derinlemesine yerleştirilmesi ve hastadan "gözyaşı" gelene kadar rotasyon hareketiyle burun mukoza epitelinin toplayacak şekilde örnek alınması gereklidir. Hastaların işlemde duyduğu rahatsızlık, doğru şekilde örnek alındığının göstergesidir. Nazofaringeal ve orofaringeal örnek alınması aerosol oluşturması nedeniyle sağlık personelinin de bulaş riski altında bırakabilmektedir. Solunum yolu örnekleri, uygun kişisel koruyucu ekipmana (KKE) sahip olmak kaydıyla, hastayı muayene eden hekim tarafından alınmalıdır. Örnek alacak hekimlere öncelikle, deneyimli kişiler (Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı veya Enfeksiyon Kontrol Hemşireleri gibi) tarafından enfeksiyon kontrol önlemleri, KKE kullanımı ve uygun numune alımı konularında eğitim verilmesi gereklidir. Virüsün tükürükte de bulunduğu ve posterior orofaringeal (derin boğaz) tükürük örneklerinin tanıda kullanımına yönelik sınırlı çalışma bulunmakla birlikte rutin tanı için henüz tükürük örneklerinin kullanımı önerilmemektedir.

Ciddi akciğer hastalığı olanlarda balgam (hasta çıkarabiliyorsa), endotrakeal aspirat (ETA) veya bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL) gibi alt solunum yolu örnekleri alınmalıdır. Bu işlemler yapılırken yüksek riskli aerosolizasyona dikkat edilmeli, uygun KKE kullanılmalı ve enfeksiyon kontrol önlemleri tam olarak alınmalıdır. Balgam örneğinde viral yükün ve buna bağlı olarak RT-PZR pozitiflik oranlarının daha yüksek olması nedeniyle balgam indüklenmesini öneren ve yöntemin daha non-invaziv ve sağlık çalışanına

bulaş riskinin daha düşük olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmakla birlikte DSÖ, balgam çıkarmayan hastalarda balgam indüklenmesini önermemektedir.

Asemptomatik temaslılar (sağlık merkezi çalışanları, semptomatik veya COVID-19 tanısı almış hasta ile yoğun teması olanlar vb.) ve hastalardan alınması gereken uygun örnek türü ve örnek alım zamanını gösterir öneriler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Semptomatik hastalardan ve temaslılardan alınacak örnekler

Hedef kitle	Test	Uygun Örnek	Örnek Alım Zamanı
Hasta	NAAT	Alt solunum yolu örnekleri (balgam, ETA*, BAL**) Üst solunum yolu örnekleri (nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü, nazofaringeal yıkama/aspirat ve orofaringeal sürüntü) Diğer örnekler (dışkı, kan, idrar, otopsi materyalleri (akciğer dokusu), vb.)	Başvuru sırasında alınmalıdır. Özellikle ilk örneği negatif bulunan hastalarda takip için 24-48 saat arayla tekrar örnek alınmalıdır. Güncel kılavuzlar doğrultusunda örnek alınmalı ve sonuçlar yorumlanmalıdır.
	Seroloji	Serum	Doğrulama için çift örnek (birinci örnek ideal olarak hastalığın ilk haftasında, ikinci örnek 2-4 hafta sonra) alınmalıdır.
Temaslı	NAAT	Nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü	Son belirlenen temas sonrası inkübasyon süresi içinde Gereği halinde tekrarlayan örnekler alınmalıdır.
	Seroloji	Serum	Temas sonrası inkübasyon süresi içerisinde mümkün olan en kısa sürede bazal serum örneği, temas sonrası 2-4 hafta sonra konvalesan serum örneği alınmalıdır.

*ETA: Endotrakeal aspirat, **BAL: Bronkoalveoler lavaj

Laboratuvara gönderilen solunum sistemi örnekleri, hem örnek alımının zorluğu hem de virüs atılımının farklı örnek alım zamanlarında farklılık göstermesi nedeniyle mümkün olduğunca reddedilmeden çalışmaya alınmalıdır. Ancak, aşağıdaki durumlarda örneğin reddedilerek ve hastadan yeni örnek gönderilmesinin sağlanması gereklidir:

- Uygun koşullarda saklanmayan/gönderilmeyen örnekler
- Yetersiz/yanlış etiketleme veya dokümantasyon
- Uygun olmayan örnek türü
- Yetersiz örnek hacmi

1.2.Örneklerin Paketlenmesi, Nakli ve Güvenlik Prosedürleri

Alınan klinik örnekler 2-8°C’de saklanmalı ve laboratuvara mümkün olan en kısa sürede

ulaştırılmalıdır. Örneklerin laboratuvara ulaşmasında gecikme olacak ise örnekler **mutlaka** viral taşıma ortamına alınmalıdır. Örneklerin naklinde beş günden fazla gecikme olması bekleniyorsa, örnekler -20 °C’de ya da ideal olarak -70 °C’de dondurulmalı ve kuru buz üzerinde nakledilmelidir. Örneklerin tekrar tekrar dondurulup çözünmesinden kaçınılmalıdır. Örneklerin alımından çalışılana kadar geçen sürenin beş günden kısa olması durumunda örnekler 2-4 °C’de saklanabilir. Çalışana kadar geçecek sürenin beş günden daha uzun olması durumunda örnekler -70 °C’de saklanmalıdır. Ekstrakte edilen nükleik asitler -70 °C’de saklanmalıdır.

Örneğe ait atıklar için tıbbi atık yönetmeliği gereklilikleri uygulanır.

Örneklerin Kurum İçinde Taşınması:

- Örneklerin doğru etiketlendiğinden, istem formlarının doğru bir şekilde doldurulduğundan ve klinik bilgilerin sağlandığından emin olunmalıdır.
- Örnek alınacak primer tüp, kırılmaya dayanıklı, sızdırmaz vidalı kapaklı plastik malzemeden yapılmış olmalıdır. Örnek alındıktan sonra primer tüpün dış kısmı %70 alkol gibi uygun bir dezenfektan ile silinmeli ve kilitli poşet içerisine konulmalıdır.
- Laboratuvara gönderilecek tüm örnekler muhtemel kırılma, saçılma veya sızıntıya karşı darbelere dayanıklı ve sızdırmaz özellikte sağlam bir ikinci koruyucu kap içine alınmalı ve laboratuvara bir personel ile gönderilerek elden teslim edilmelidir. Gözle görülür hasar olmayan ikincil taşıma kapları %70 alkol gibi uygun bir dezenfektan ile silindikten sonra tekrar kullanılabilir.
- Hasta örneğini taşıyan kişilerin de enfeksiyondan korunma ve enfeksiyon kontrol prosedürlerine uyması gerekmektedir. Taşınan tüm örneklerin potansiyel olarak enfeksiyöz olduğu düşünülmeli, taşıma esnasında uygun kişisel koruyucu donanım (önlük, eldiven, maske) kullanılmalıdır.

- Örnek transferinde pnömatik tüp taşıma sistemi (PTTS), içerisindeki yüksek basıncın içindeki tüplerin kapaklarının açılmasına-gevşemesine neden olması ve özellikle sıvı niteliğindeki biyolojik örneklerde ortaya çıkan sızdırma sonucu kontaminasyon riskini arttırması nedeniyle kullanılmamalıdır.

Örneklerin Kurum Dışına Nakli:

- Kurum dışı transferlerde **mutlaka** üçlü taşıma kabı kullanılması gerekmektedir. Kurum dışına gönderilecek hasta örnekleri, UN3373 “Biyolojik örnek kategori B” standardına uygun koşullarda nakledilmelidir. Viral kültürler ve izolatlar ise UN2814 “İnsanı etkileyebilecek enfeksiyöz örnek kategori A” koşullarına uygun olarak üçlü paketleme yapılmalı, etiketlenmeli, uygun formlar doldurulup belgelendirildikten sonra gönderilmelidir.
- Örnekleri göndermeden önce örneği teslim alacak laboratuvarı bilgilendirmek, örneklerin doğru ve zamanında işlenmesine ve zamanında raporlanmasına yardım edecektir.

Örnek alınması ve saklama koşulları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Örnek alınması ve saklama koşulları

Örnek türü	Materyal	Nakil Koşulları	Saklama Koşulları
Nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü	Dacron ya da polyester uçlu eküvyonlar*	2-8°C	≤5 gün ise 2-8°C’de >5 gün ise -70°C (kuru buz)
Bronkoalveoler lavaj	Steril taşıma kabı*	2-8°C	≤2 gün ise 2-8°C’de >2 gün ise -70°C (kuru buz)
(Endo)trakeal aspirat, nazofaringeal ya da nazal yıkama/aspirat	Steril taşıma kabı*	2-8°C	≤2 gün ise 2-8°C’de >2 gün ise -70°C (kuru buz)
Balgam	Steril taşıma kabı	2-8°C	≤2 gün ise 2-8°C’de >2 gün ise -70°C (kuru buz)
Akciğer dokusu (Biyopsi ya da otopsi)	Salin içeren steril taşıma kabı ya da VTM*	2-8°C	≤24 saat ise 2-8°C’de >24 saat ise -70°C (kuru buz)
Serum	Serum ayırıştırma tüpleri	2-8°C	≤5 gün ise 2-8°C’de >5 gün ise -70°C (kuru buz)
Tam kan	Steril tüp	2-8°C	≤5 gün ise 2-8°C’de >5 gün ise -70°C (kuru buz)
Gaita	Gaita taşıma kabı	2-8°C	≤5 gün ise 2-8°C’de >5 gün ise -70°C (kuru buz)
İdrar	İdrar taşıma kabı	2-8°C	≤5 gün ise 2-8°C’de >5 gün ise -70°C (kuru buz)

* Örnekleri taşımak için antibakteriyel ve antifungal içeren VTM (viral taşıma besiyeri) kullanılmalıdır. Tekrarlayan dondurma ve çözme işlemlerinden kaçınılmalıdır. Eğer VTM temin edilemediyse steril salin de kullanılabilir (Bu durumda 2-8°C’de saklama süresi yukarıda belirtilenden kısa olabilir).

2. NÜKLEİK ASİT AMPLİFİKASYON TESTLERİ (NAAT)

Solunum sistemi örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sının gerçek zamanlı revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile gösterilmesi enfeksiyonun tanısının doğrulanmasında altın standart yöntemidir.

Uygun klinik örneklerden RNA ekstraksiyonu ve RT-PZR işlemleri iyi laboratuvar uygulamaları ve prosedürleri uyarınca gerçekleştirilmeli, örnekler en az sınıf II biyogüvenlik kabinleri içinde ve biyogüvenlik düzey-2 şartlarına sahip laboratuvarlarda çalışılmalıdır. Testi çalışacak personelin uygun KKE (önlük, maske, eldiven, göz koruması vb.) kullanması ve bunların kullanımı konusunda eğitilmiş olması gereklidir.

Etiyolojisi bilinmeyen pnömoni olgularının DSÖ'ye ilk bildiriminin yapıldığı 31.12.2019 tarihinden bir hafta sonra etken, yeni tip koronavirüs olarak açıklanmış, 10 Ocak 2020'de virüsün genom dizisi belirlenerek erişime açık olacak şekilde yayımlanmıştır. Hemen ardından etkeni tanımlamaya yönelik RT-PZR testleri geliştirilmeye başlanmıştır. Bu testlerde sıklıkla kullanılan hedef gen bölgeleri RdRp, E, N ve S genleri üzerinde yer almaktadır. Tüm gen hedeflerine yönelik testler yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte en iyi sonuçların E ve RdRp genleri ile alındığı bildirilmiştir. Testlerin hepsi, oligonükleotidlerin bağlanma bölgelerinde polimorfizm taşımayan SARS-CoV-2 suşlarını doğru olarak tanımlamaktadır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun toplumda ilk tanımlanmasında en az iki farklı hedefe yönelik testlerle tarama yapılması, enfeksiyonun yaygın şekilde görüldüğü yerlerde ise tek bir tanımlayıcı hedefe yönelik PZR analizi ile tarama yapılmasının yeterli olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde üretilen ve Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilen tanı laboratuvarlarına ücretsiz olarak temin edilerek SARS-CoV-2 tanısında kullanılan kit RdRp genini hedef almakta olup kitin duyarlılığı %99,4, özgüllüğü %99 ve tespit eşik değeri 5,6 genom/reaksiyon olarak belirtilmiştir.

Klinik ve diğer laboratuvar/radyolojik bulguları ile COVID-19 şüpheli olguların ancak %30-60'ında RT-PZR testinin pozitif bulunabildiği

bildirilmektedir. Yalancı negatif sonuçlar, vakaların erken tanı alarak vaktinde tedaviye başlanmasını engellemenin yanı sıra bu hastaların izole edilememesi nedeniyle enfeksiyonun yayılımına da katkıda bulunabilir. Tanı almış hastaların konvalesan dönemde hatalı olarak "negatif" bulunması, bu hastalarda bulaştırmacılık henüz devam ederken karantina ve izolasyon şartlarının sona erdirilmesine yol açarak yine toplumda enfeksiyonun yayılmasına neden olabilir. Bu nedenle hastaların dikkatle değerlendirilmesi ve klinik-laboratuvar-radyolojik bulgularla vaka yönetiminin sağlanması önemlidir. Klinik şüpheli olgularda 24-48 saat arayla tekrarlayan örneklerin alınması, ciddi akciğer bulguları olan hastalarda moleküler tanı için alt solunum yolu örneklerinin tercih edilmesi gereklidir. Şüpheli olgularda bir veya daha fazla kere negatif bulunan SARS-CoV-2 RT-PZR testi, tanıyı dışlama ölçütü olarak kullanılmamalı, bu hastalarda temas öyküsü, klinik bulgular, tipik radyoloji bulguları ve dinamik değişikliklerin birlikte değerlendirilmesi ile COVID-19 tanısı konularak uygun tedaviye başlanmalıdır. SARS-CoV-2 RT-PZR testlerinde yalancı-negatif sonuç elde edilmesinde rol oynayan faktörler şunlardır:

- **Yeterli hasta materyali içermeyen kalitesiz örnekler**

Özellikle uygun teknikle örnek alınmaması veya uygun olmayan eküvyonların (pamuk vb.) kullanılması ile örnek alınması durumunda laboratuvara gönderilen örnekte yeterli konak hücresi ve virüs bulunmaması nedeniyle yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir.

- **Örneğin enfeksiyonun çok erken veya çok geç döneminde alınmış olması**

Enfeksiyonun farklı evrelerinde alınan klinik örneklerde viral yük, 10^3 - 10^{11} kopya/ml arasında değişebilmektedir. Asemptomatik hastalarda viral yük, semptomatik hastalardakine benzer bulunmuştur. Balgam örneklerinde daha yüksek olmak kaydıyla solunum örneklerinde viral yük sıklıkla bulaştıran sonraki 5-10. günlerde zirve yapmaktadır (10^4 - 10^7 kopya/ml). Üst solunum yolu örneklerinde en yüksek pozitiflik 3-21. günlerde tespit edilmekte olup bu süre alt solunum yolu örneklerinde daha uzundur. En yüksek viral yük,

semptomların başlamasından sonra tespit edilmekte olup alt solunum yolu örneklerinde (BAL ve balgam), üst solunum yolu örneklerine (burun ve boğaz sürüntüsü) kıyasla daha yüksek bulunmaktadır. Birinci haftada en yüksek pozitiflik oranları balgamda, bunu takiben burun ve boğaz örneklerinde tespit edilmiştir. 8-14. günlerde ağır olgularda testin pozitiflik oranı özellikle alt solunum yolu örneklerinde (BAL ve balgam) daha yüksek bulunmuştur. Bu evrede boğaz sürüntüsü alınan ağır vakaların %50'si, hafif vakaların ise yaklaşık %30'u pozitif bulunmuştur. On beşinci günden sonra ağır olgularda BAL, balgam ve burun sürüntüsü örneklerinde pozitiflik oranı benzer bulunmuştur. Öte yandan enfeksiyonun seyri esnasında, aynı hastadan alınan aynı klinik örnekteki viral yükte 10^4 kata varan ciddi dalgalanmalar olabileceği ortaya konmuştur. Bu dalgalı seyir ve virüs atılımının aralıklı oluşu, tekrarlayan örnek alımının doğru tanı için önemini ortaya koymaktadır.

• Örnekler arası duyarlılık farkı

Yapılan çalışmalar, alt solunum yolu örneklerinden (BAL, balgam vb.) virüs izolasyon oranının üst solunum yolu örneklerine (burun ve boğaz sürüntüsü) kıyasla çok daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. En duyarlı örnek balgam olmakla birlikte hastaların ancak %28'inin balgam çıkartabiliyor olması bu değerle örneğe erişim şansını azaltmaktadır.

Boğaz sürüntüsü örneklerinde ortalama 8×10^4 kopya/ml, balgam örneklerinde $7,5 \times 10^5$ kopya/ml viral yük tespit edilmiştir. Özellikle akciğer tutulumu olan ağır vakaların burun ve boğaz sürüntü örneklerinde tespit edilen viral yük, hafif-orta vakalara kıyasla yaklaşık 2,5-2,8 daha **düşük** bulunmuştur. Bu nedenle COVID-19 şüphesi yüksek olan ve özellikle akciğer bulguları bulunan hastalardan üst solunum yolu örnekleri ile negatif sonuç elde edilmesi durumunda alt solunum yolu örneklerinin (balgam, ETA, BAL vb.) alınması önerilmektedir. Üst solunum yolu örnekleri içinde en yüksek viral yük, burun sürüntü örneklerinde tespit edilmiştir. Özellikle semptomların başlangıcından itibaren sekiz günden uzun süre geçen hastalarda boğaz sürüntüsü örneklerinde yalancı negatifliğin çok yüksek olduğu ve tek başına boğaz sürüntüsü alınmasının hastaların

kaçırılmasına neden olabileceği belirtilmiştir. Dışkı örneklerinde pozitiflik oranı yaklaşık %30 civarında iken kan örneklerinde bu oran çok daha düşüktür (%1).

- Örneğin uygun taşıma ortamına alınmaması
- Örneğin uygun şartlarda ve uygun sürede laboratuvara ulaştırılmaması
- Örnekte inhibitör varlığı
- Virüste, RT-PZR için primer bağlanma hedefi olarak seçilen bölgede ortaya çıkan mutasyonlar
- Örnek işlenmesinde ve analizindeki teknik hatalar
- Kullanılan kitin analitik performansının yetersizliği

Testin tespit eşik değeri yükseldikçe özellikle düşük viral yüke sahip örneklerde viral RNA varlığını tespit edebilme yeteneği azalmaktadır.

RT-PZR ile elde edilen negatif sonuçların her zaman COVID-19 tanısını dışlamaya yetmemesi gibi, RT-PZR ile elde edilen pozitif sonuçlar da her zaman hastada canlı virüs bulunduğu veya o kişinin bulaştırıcı olduğu anlamına gelmeyebilir. Özellikle aynı anda çok sayıda örneğin çalışılması durumunda çapraz kontaminasyona bağlı yalancı pozitiflikler görülebilir. Klinik olarak uygun olmayan hastalardan gereksiz test istenmemesi, laboratuvar sonuçlarının klinik tabloyu desteklememesi durumunda yeni örnekle test tekrarı, bu tip sorunların çözülmesinde önemlidir.

3. SEKANS ANALİZİ

Özellikle RT-PZR ile elde edilen şüpheli pozitifliklerde sekans analizi yapılması, COVID-19 tanısının doğrulanmasına yardım edebilir. Sekans analizi ayrıca, virüs kaynağının belirlenmesi, yayılma yollarının izlenmesi, zaman içinde virüsün uğradığı değişikliklerin tanımlanarak bulaşıcılık-reseptöre tutunma-virülans-enfeksiyon seyri-tedavi alternatifleri vb. enfeksiyon parametrelerini etkileyebilecek mutasyonların belirlenmesini sağlayacağından, düzenli aralıklarla elde edilen örneklerden virüs sekans analizlerinin yapılması önerilmektedir.

4. KÜLTÜR

Rutin tanıda viral kültür yapılması önerilmemektedir. Yüksek konsantrasyonlarda canlı virüs içermesi nedeniyle kültür işlemlerinin yetkin personel tarafından ve biyogüvenlik düzey-3 şartlarında gerçekleştirilmesi gereklidir.

5. SEROLOJİK TESTLER

Artan hasta sayıları, moleküler testlerin kapasitesi ve her laboratuvarında moleküler tanı için gerekli yetkin personel ve donanımın olmadığı düşünüldüğünde; tanı için hızlı ve kullanımı kolay testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu testlerin çoğu, solunum sistemi örneklerinde (balgam, nazofaringeal sürüntü, boğaz sürüntüsü, vb.) SARS-CoV-2 proteinlerinin veya enfeksiyona yanıt olarak hasta tarafından üretilen antikorların serumda saptanmasına dayanmaktadır. Genel olarak COVID-19 tanısında hasta başı kromatografik testler ve immünoassay yöntemlere dayalı testler olmak üzere iki tip serolojik tanı testi kullanılmaktadır.

Hasta başı kullanılan kromatografik testlerde, klinik örneklerdeki viral antijenleri saptamak için monoklonal antikorlar (mAb) ya da virüse karşı oluşmuş antikorları saptamak için klonlanmış viral antijenler kullanılır. “Lateral akım” test yönteminde kasete gömülü bir şerit ve bu şerit üzerinde nitrosellüloz membrana sabitlenmiş reaktif (bir viral antijene yönelik bir mAb ya da hastada aranan antikorlar tarafından tanınan bir viral antijen) bulunur. Hasta örneği, şerit üzerine eklenir ve daha önce immobilize edilen reaktif ile reaksiyona girer. Araştırılacak örnekler serum, plazma veya bazı durumlarda tam kan olabilmektedir. Test çoğu zaman hastanın parmak ucundan alınan iki üç damla kan ile çalışılabilmektedir. Pozitif reaksiyon sonucunda şerit üzerinde renkli bir çizgi gözlenmektedir. Testlerin çoğu, sonuçların değerlendirilebilmesi için bir kontrol noktası veya bandı da içermektedir. Sonuçlar görsel olarak okunmaktadır ve dakikalar içinde kalitatif olarak sonuç vermektedir. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından dağıtılan SARS-CoV-2 için kullanılan antikor testleri arasında IgM ve IgG’yi ayrı ayrı iki bant, ya da ikisini birlikte (total antikor) tek bir bant oluşturacak şekilde göstererek sonuç veren testler bulunmaktadır.

Uygulama ve değerlendirmesinin kolay olmasına rağmen bu testlerin kullanıma sunulmadan önce uygun popülasyonlarda ve ortamlarda valide edilmesi gereklidir. Test şeridindeki antikorların SARS-CoV-2 dışındaki insan koronavirüsü (HCoV-HKU1, HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV) antijenleri veya diğer solunum sistemi enfeksiyonu etkeni olan virüslerle çapraz reaksiyon vermesi durumunda yalancı pozitif sonuçlar elde edilir. Analitik performansları (duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri vb.) yeterince iyi olmayan testlerin kullanılması, aktif enfeksiyonu olan hastaları kaçırabilir (yalancı negatiflik) veya gerçekte hasta olmayan kişilerin “hasta” olarak tanımlanmasına neden olabilir (yalancı pozitiflik). Her iki durum da hastalık kontrol çabalarını olumsuz etkileyebilir. Şu anda, mevcut kanıtlara dayanarak, DSÖ, bu tip hasta başı immüno-kromatografik testlerin sadece araştırmalarda kullanılmasını önermektedir. Klinik tanıyı koyma ya da diğer özgül endikasyonlar (plazma donörlerinde kullanım vb.) için kullanımını destekleyen yeterli kanıt olmadığı için bu amaçlarla testlerin kullanımı önerilmemektedir. DSÖ, ancak hastalık sürveyansı ve epidemiyolojik araştırmalarda yararlılıklarını belirlemek için bu testlerle yapılan çalışmaların devamını teşvik etmektedir.

Geliştirilmesi daha uzun süren enzim immünoassay (EIA) testler, moleküler yöntemlere göre daha az duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmakla birlikte, kullanımları kolaydır ve daha kısa sürede sonuç verirler. Ancak, validasyonları sırasında elde edilen sonuçların klinik ortamlarda tekrarlanamaması, testlerin sonucunun kesin olmaması, ciddi tanısal zorluklar yaratır. Geliştirilmekte olan veya ticarileştirilmiş antijen tespit testlerinden yeterli performans gösterenlerin tespit edilmesi bu testlerin, potansiyel olarak COVID-19 olma olasılığı yüksek olan hastaları hızlı bir şekilde tanımlamak ve pahalı moleküler doğrulayıcı test ihtiyacını azaltmak için tarama testleri olarak kullanımının önünü açabilir.

Enzim immünoassay yönteminde antijen-antikor kompleksine bağlanan antikor bir enzim ile işaretlenir ve enzim aktivitesi, reaksiyon sonucunda ortaya çıkan renk değişikliğinin (enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA) veya ortaya çıkan ışığın (kemilüminesans immünoassay-CLIA)

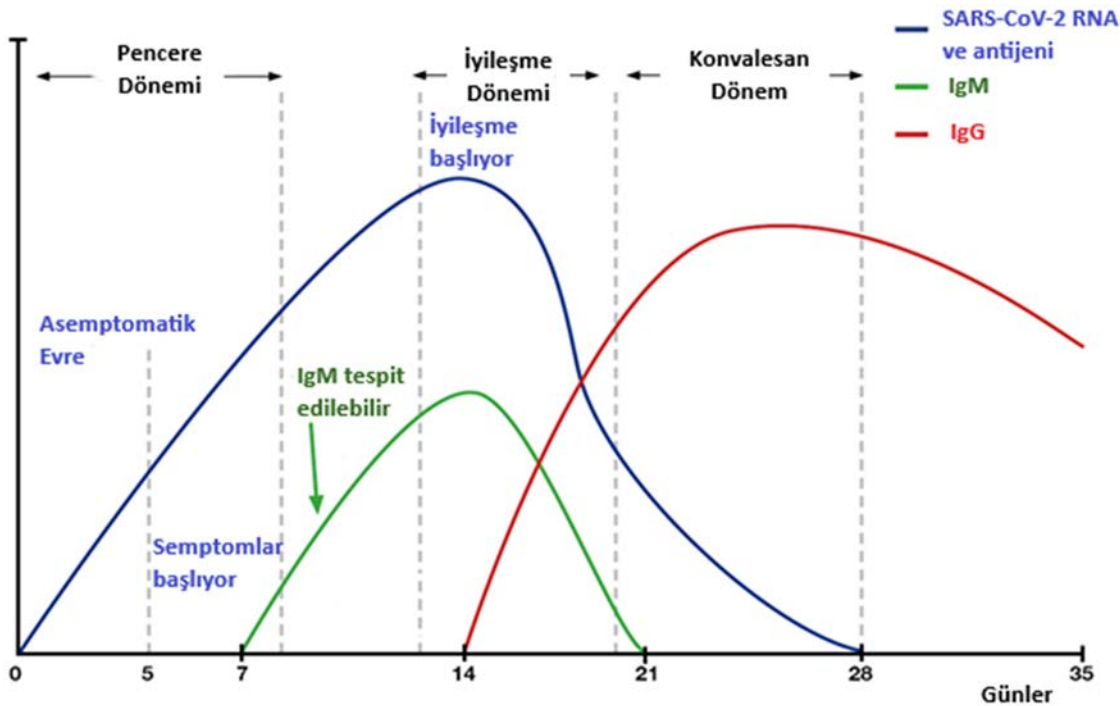
şiddetinin ölçülmesi ile tespit edilerek antijen antikor reaksiyonu saptanır. ELISA tekniği ile antijen aranmasında kullanılan direkt yöntem "sandviç" ya da "çift antikor" yöntemi olarak da bilinmektedir. Testlerde sıklıkla hedef olarak seçilen proteinler, replikasyon ve transkripsiyonda önemli rol oynayan nükleokapsid (N) proteini ve konak hücre yüzeyinde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) bağlayarak hava yolu epitel hücrelerine viral girişi kolaylaştıran "Spike" (S) (bazı testlerde S1 ve S2) proteinidir.

Hastalarda SARS-CoV-2'ye karşı poliklonal antikorları tespit etmek için kullanılan testler, sadece hareketsiz rekombinant viral antijeni (virüse karşı mAb'lardan daha kolay üretilir) içerdiğinden, virüsün kendisini tespit etmek için yapılan testlerden daha hızlı geliştirilebilir. Ayrıca sonuçları da mAb tabanlı testlerle yaklaşık aynı doğruluk seviyelerindedir.

Antikor testlerinin, akut enfeksiyonda erken aşamada kullanılmadığı ve tedavi süresini etkilemediği için klinik tanıda kullanımları sınırlıdır. Antikor cevaplarını gösteren testler, COVID-19 için moleküler test sonucunun negatif olduğu ancak kuvvetli COVID-19 enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda, hastalardan akut ve

konvalesan dönemlerde alınmış kan örneklerinde antikor seviyelerinin yükselişini göstererek retrospektif tanı için kullanılabilir (Şekil 1).

IgM ve IgG için serokonversiyon sıklığını araştıran üç çalışmada hastalarda IgM ve IgG tipi antikorların tespit sıklıkları sırasıyla, hastalığın erken evresinde (semptomlar başladıktan sonra 1-7. günler) %11,1-60 ve %3,6-50, aktif hastalık evresinde (8-14. günler) % 53,8 -86,7 ve % 57,1- 76,9, geç evrede ise % 74,2-96,7 ve % 93,3-100 olarak bildirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda serokonversiyon için gereken süre konusunda çalışmalar arasında farklılıklar görülmüştür. Bazı çalışmalarda virüse özgül antikorların oluşması semptomların görülmesinden sonraki erken dönemde tespit edilirken, bazılarında daha geç dönemde tespit edilmiştir. Serokonversiyon için 9-14 gün arasında değişen süreler veren çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışma, IgM ve IgG'nin serokonversiyon hızlarının hastalığın klinik bulguları ve şiddetine göre değiştiğini ortaya koyarken, başka bir çalışmada antikor titrelerinin kötü klinik seyir ile ilgili olduğu ifade edilmiştir. COVID-19 tanısında çeşitli serolojik yöntemlerin kullanıldığı çalışmalardan derlenen ve IgM ve IgG serokonversiyonu için tespit edilen süreleri gösteren bulgular Tablo 3'te verilmiştir.



Şekil 1. Antikor düzeyleri ile hastalık seyri arasındaki ilişki

(<http://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests> web sayfasından uyarlanmıştır)

Tablo 3: Çeşitli çalışmalarda tespit edilen serokonversiyon süreleri ve testlerin duyarlılıkları

Çalışmadaki hasta sayıları ve özellikleri	Çalışmada kullanılan örnekler	Antikorların saptanması için kullanılan yöntem, özellikleri	IgM	IgG	Toplam Antikor	Kaynak
N=43 COVID 19 hastası N=33 kontrol		CLIA (N protein ve S protein)	Duyarlılık: % 48,1 Özgüllük: % 100	Duyarlılık: % 88,9 Özgüllük: %90,9	-	Jin Y et al, 2020
N=22 COVID 19 hastası	37 serum örneği: 1-7 g: 10 8-14 g: 13 14-24 g:14	CLIA, Gold Immunochromatographic Assay (GICA) ve ELISA (N protein ve S protein)	Üç testten herhangi birinde pozitiflik oranları 1-7 g: % 60 8-14 g: %53,8 14-24 g: %78,6	Üç testten herhangi birinde pozitiflik oranları 1-7 g: % 50 8-14 g: %76,9 14-24 g: %100	-	Gao HX et al, 2020
N=1 COVID 19 hastası	4 serum örneği	IFA	Serokonversiyon: İlk semptomdan sonra 4.g: Negatif 9. g: Pozitif 10. g: Pozitif 20. g: Pozitif	Serokonversiyon: İlk semptomdan sonra 4.g: Negatif 9. g: Pozitif 10. g: Pozitif 20. g: Pozitif	-	Haveri et al, 2020
N=133 COVID 19 hastası Orta düzey: 44 Ağır:52 Kritik: 37		SARS-CoV-2 antikor testi	Hastalığın seyrine göre serokonversiyon oranları: Orta düzey vaka: % 79,55 Ağır vaka: % 82,69 Kritik vaka: % 72,97	Hastalığın seyrine göre serokonversiyon oranları: Orta düzey vaka: % 93,18 Ağır vaka: % 100 Kritik vaka: % 97,3	-	Liu et al, 2020
N=173 COVID 19 hastası Kritik: 32 Kritik olmayan:141	535 serum örneği	ELISA	Duyarlılık % 82,7 1-7 g: % 28,7 8-14 g: %73,3 15-39 g: %94,3 Özgüllük % 99 Ortalama serokonversiyon: 12 g	Duyarlılık % 64,7 1-7 g: % 19,1 8-14 g: %54,1 15-39 g: %79,8 Özgüllük % 99 Ortalama serokonversiyon:14 g	Duyarlılık % 93,1 1-7 g: % 38,3 8-14 g: %89,6 15-39 g: %100 Özgüllük % 99 Ortalama serokonversiyon : 11 g	Zhao et al, 2020
N=105 klinik tanı N=67 RT- PZR ile tanı	134 serum örneği (78 hastadan bir, 25 hastadan iki, 2 hastadan 3 kere)	İmmunokromatografik ICG strip	Duyarlılık %55,8 1-7 g: %11,1 8-14 g: %78,6 >15 g: %74,2	Duyarlılık %54,7 1-7 g: %3,7 8-14 g: %57,1 >15 g: %96,8	Duyarlılık %68,6 1-7 g: % 11,1 8-14 g: %92,9 >15 g: %96,8	Pan et al, 2020
N= 214 COVID 19 hastası N=100 Kontrol		ELISA N protein ve S protein ayrı ayrı çalışılmış	Duyarlılık rN: %68,2 0-5 g: %31,8 6-10 g: %52,6 11-15 g: %72,2 16-20 g: % 81,8 21-30 g: %81,3 31-35 g: %83,3 > 35 g: %57,1 Duyarlılık rS %77,1 0-5 g: %36,4 6-10 g: %50 11-15 g: %83,3 16-20 g: % 96,4 21-30 g: %87,5 31-35 g: %100 > 35 g: %85,7	Duyarlılık rN %70,1 0-5 g: %31,8 6-10 g: %39,5 11-15 g: %72,2 16-20 g: % 87,3 21-30 g: %87,5 31-35 g: %100 > 35 g: %100 Duyarlılık rS %74,3 0-5 g: %40,9 6-10 g: %50 11-15 g: %75,9 16-20 g: % 92,7 21-30 g: %84,4 31-35 g: %83,3 > 35 g: %100	-	Liu et al, 2020

KAYNAKLAR

- Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19: scientific brief, 8 April 2020, World Health Organization. (2020). World Health Organization. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
- Ai, T., Yang, Z., Hou, H., et al (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*. doi:10.1148/radiol.202000642.
- Bruning, A. H. L., Leeftang, M. M. G., Vos, J. M. B. W., et al (2017). Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 65(6), 1026–32. doi:10.1093/cid/cix461
- Chang, L., Zhao, L., Gong, H., et al (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis*, 26, 7. doi:10.3201/eid2607.200839
- Che, X., Qiu, L., Liao, Z.-Y., et al (2005). Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43. *J Infect Dis*, 191(12) 2033–2037.
- Chen, C., Gao, G., Xu, Y., et al (2020). SARS-CoV-2–Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19. *Annals Internal Medicine*. doi:10.7326/M20-0991
- Corman, V., Landt, O., Kaiser, M et al (2020). Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by Real-Time RT-PCR. *Euro Surveill*, 25(3). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
- Gao, H. X., Li, Y. N., Xu, Z. G., et al (2020). Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019-novel coronavirus infected cases from different stages. *Chin Med J (Engl)*. doi:10.1097/CM9.0000000000000820
- Gorse, G. J., Donovan, M. M., Patel, G. B. (2020). Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies identifying coronavirus-associated illnesses. *J Med Virol*, 92(5), 512–517. doi:10.1002/jmv.25715
- Guan, W.-J., Ni, Z.-Y., Hu, Y., et al (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *NEJM*. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- Han, H., Luo, Q., Mo, F., et al. (2020). SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *The Lancet. Infectious Diseases*. doi:10.1016/S1473-3099(20)30174-2
- Hong, K. H., Lee, S. W., Kim, T. S., et al (2020). Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med*. Retrieved from; https://www.researchgate.net/publication/340414078_Guidelines_for_Laboratory_Diagnosis_of_Coronavirus_Disease_2019_COVID-19_in_Korea
- Jin, Y., Wang, M., Zuo, Z., et al (2020). Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*, doi:10.1016/j.ijid.2020.03.065
- Kamps, B. S., Hoffmann, C. (2020). Covid reference ENG 2020.2 www.CovidReference.com Erişim adresi: <https://amedeo.com/CovidReference02.pdf>
- Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Laboratuvar Biyogüvenlik Rehberi. Erişim tarihi: 18/04/2020. Erişim adresi: <https://www.klimudkoronavirus.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-Laboratuvar-Biyog%C3%BCvenli%C4%9Fi-Rehberi.pdf>
- Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği COVID-19 Pandemi Sırasında Pnömatik tüp Taşıma Sistemi kullanımına İlişkin Öneriler. Erişim tarihi: 18/04/2020. Erişim adresi: <https://www.klimud.org/content/7815/covid-19-pandemisi-sirasinda-pnomatik-tup-tasima-sistemi-kullanimi>
- Kwon, S. Y., Kim, E. J., Jung, Y. S., et al (2020). Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sanguinis*. doi:10.1111/vox.12925
- Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. Updated on March 19, 2020). World Health Organization. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Li, Z., Yi, Y., Luo, X., et al (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*, doi:10.1002/jmv.25727
- Lin, D., Liu, L., Zhang, M., et al (2020). Evaluation of serological tests in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. *Medrxiv*. doi:10.1101/2020.03.27.20045153
- Linton, N. M., Kobayashi, T., Yang, Y., et al (2020). Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*, 9(2), 538. doi:10.3390/jcm9020538
- Liu, R., Liu, X., Han, H., et al (2020). The comparative superiority of IgM-IgG antibody test to real-time reverse transcriptase PCR detection for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Medrxiv*. doi:10.1101/2020.03.28.20045765
- Liu, W., Liu, L., Kou, G., et al (2020). Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*, doi:10.1128/JCM.00461-20

- Liu, Y., Liu, Y., Diao, B., et al (2020). Diagnostic indexes of a rapid IgG/IgM combined antibody test for SARS-CoV-2. Medrxiv. doi:10.1101/2020.03.26.20044883
- Lou, B., Li, T., Zheng, S., et al (2020). Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. Medrxiv. doi:10.1101/2020.03.23.20041707
- Okba, N. M. A., Muller, M. A., Li, W., Wang, C., et al (2020). SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. Emerg Infect Dis, 8;26(7). doi:10.3201/eid2607.200841
- Pan, Y., Li, X., Yang, G., et al (2020). Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID19 patients. J Infect, doi:10.1016/j.jinf.2020.03.051
- Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., et al (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis, 20(4), 411-412. doi:10.1016/S1473-3099(20)30113-4
- Qiu, L., Liu, X., Xiao, M., et al (2020). SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. Clin Infect Dis. doi:10.1093/cid/ciaa375
- Tang, Y.-W., Schmitz, J. E., Persing, D. H., et al (2020). The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. Journal of Clinical Microbiology. doi:10.1128/JCM.00512-20
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması 12 Nisan 2020, Ankara Erişim adresi: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/dpo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Laboratuvar Biyogüvenlik Rehberi. Geçici Rehber: 8 Nisan 2020. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/340526100_COVID-19_SARS-CoV-2_ENFEKSIYONU_LABORATUVAR_BIYOГУVENLIK_REHBERI
- To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. S., et al (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
- Wang, X., Yao, H., Xu, X., et al (2020). Limits of detection of six approved RT-PCR kits for the novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Clin Chem. doi:10.1093/clinchem/hvaa099.
- Wang, W., Xu, Y., Gao, R., et al (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.3786
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W. et al (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
- Wu, Y., Guo, C., Tang, L., et al (2020). Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol, doi:10.1016/S2468-1253(20)30083-2
- Yang, Y., Yang, M., Shen, C., et al (2020). Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitorin the viral shedding of 2019-nCoV infections. MedRxiv. doi:10.1101/2020.02.11.20021493
- Yu, F., Yan, L., Wang, N., et al (2020). Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. Clin Infect Dis. doi:10.1093/cid/ciaa345.
- Zhang, P., Gao, Q., Wang, T., et al (2020). Evaluation of recombinant nucleocapsid and spike protein serological diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Medrxiv. doi:10.1101/2020.03.17.20036954
- Zhang, W., Du, R.-H., Li, B., et al (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect, 9:1, 386-389. doi:10.1080/22221751.2020.1729071
- Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., et al (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. doi:10.1093/cid/ciaa344
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X., et al (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579(7798), 270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- Zou, L., Ruan, F., Huang, M., et al (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. NEJM, 382;12, 1177-1179. doi:10.1056/NEJMc2001737

Tanı ve İzlemede Laboratuvar Testleri

Öğr. Gör. Özlem Doğan, Prof. Dr. Erdinç Devrim

Koronavirüsler zarflı ve tek iplikli RNA virüsleri olup insan ve hayvanlarda enfeksiyon etkeni olan geniş bir virüs ailesidir. İlk olarak 2019 sonunda, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan şehrinde yeni bir tip koronavirüs pnömoni nedeni olarak tanımlanmıştır. Hızla yayılım göstererek Çin genelinde genel bir salgına yol açan bu virüsün neden olduğu hastalık Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 olarak adlandırılmıştır.

COVID-19 şiddetli akut solunum sendromu koronavirusu 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu küresel bir pandemidir. COVID-19 ile enfekte olan bireylerin sayısı küresel olarak artmaya devam ettikçe ve sağlık sistemleri üzerindeki etkileri gözlemlenirken, klinik laboratuvarların önemli bir rol oynayacakları, hasta taraması, tanı, izlem ve tedavilere katkı sağlayacakları açıktır.

Bu pandemi klinik laboratuvarların temel rolü COVID-19'un etiyolojik tanısının ötesine uzanmaktadır. COVID-19 hastalarının in vitro tanısal testlerle biyokimyasal açıdan izlenmesi, hastalık tanısını, şiddetini ve ilerlemesini değerlendirmenin yanı sıra terapötik müdahaleyi izlemek için de çok önemlidir. Aşağıda mevcut literatüre dayanan erişkin COVID-19 hastaları ile ilişkili biyokimyasal, hematolojik ve immünolojik test listesi, laboratuvar testlerinde gözlenen önemli değişiklikler ve olası klinik nedenleri ile birlikte sunulmuştur (Tablo 1). Rutinde yaygın olarak kullanılan laboratuvar testlerine ek olarak, yeni kanıtlar ciddi COVID-19 hastalarının sitokin fırtınası sendromu için risk altında olabileceğini düşündürmektedir. Hiperinflamasyondan şüphelenilen ciddi hastaları değerlendirmek için mümkünse sitokin testleri, özellikle kan interleükin-6 (IL-6) düzeylerinin ölçülmesi ve izlenmesi enfeksiyonun gidişini belirlemek için yararlı olabilir.

COVID-19 hastalarının tanı ve izlemlerinde katkı sağlayacak laboratuvar testlerinin tanımlanması tanı konulma aşamasına ek olarak şiddetli ve şiddetli olmayan vakalar arasında ayrım yapabilmek, düşük ya da yüksek mortalite riski olanları belirleyebilmek açısından oldukça önemlidir.

COVID-19 ve SARS arasında benzerlikler gözlemlense de Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre iki virüsün oluşturduğu klinik tabloda farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, yetişkinlerden farklı olarak COVID-19 olan çocuklarda laboratuvar bulguları da net değildir. Yapılan çalışmaların ışığında çocuklarda şiddetli enfeksiyonu değerlendirmek için mutlak lenfosit sayısı ile serum C-reaktif protein düzeylerinin takip edilmesi ve bakteriyel ko-enfeksiyonun değerlendirilmesi için prokalsitonin düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir. Pediatrik hastalarda kan IL-6 düzeylerinin potansiyel bir prognoz göstergesi olarak değerlendirilmesi de vurgulanmaktadır.

Laboratuvar bulgularının en önemli katkılarından biri COVID-19'un evrenlenmesini, prognozunu ve terapötik izlenmesini kapsar. Birçok laboratuvar testi hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve çoklu organ yetmezliği tablolarının gelişim riskini belirlemede çok yardımcı olabilir.

Tablo 1: Şiddetli COVID-19 hastalarında kanda çalışılan laboratuvar testlerinde gözlenen değişimler ve klinik önemleri.

Test adı	Gözlenen değişim	Klinik önemi
Albümin	Azalma	Karaciğer yetmezliğinin tanımlanması
Alanin aminotransferaz (ALT)	Artma	Karaciğer hasarının gösterilmesi
Aspartat aminotransferaz (AST)	Artma	
Total bilirubin	Artma	
Elektrolitler	Hiponatremi Hipokalemi Hipokalsemi	Metabolik dengenin göstergesi
Glukoz	Artma	
Laktat dehidrogenaz (LDH)	Artma	Akciğer hasarı ve/veya çoklu organ yetmezliği
Kreatin kinaz	Artma	Kas hasarının gösterilmesi
Kan üre azotu (BUN)	Artma	Böbrek hasarı ve yetersizliğinin gösterilmesi
Kreatinin	Artma	
Troponin T/I	Artma	Kardiyak hasarın tanı ve takibi
BNP/NT-proBNP	Artma	Kardiyak yetersizlik
Miyoglobin	Artma	Kardiyak hasarın takibi
Tam kan sayımı	Lökosit ve nötrofil sayısında artma Lenfosit ve platelet sayısında azalma	Lenfopeni, nötrofili ve trombositopeninin tanımlanması, nötrofil/lenfosit oranının belirlenmesi
CD4+ T hücre sayısı	Azalma	Hücrel immün yanıtın değerlendirilmesi
CD8+ T hücre sayısı	Azalma	
Protrombin zamanı	Uzamış	Koagülopatinin tanımlanması
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT)	Uzamış	
Fibrinojen	Azalma	Devam eden koagülopatinin tanımlanması
D-Dimer	Artma	Devam eden tüketim ve trombotik koagülopatinin tanımlanması
Ferritin	Artma	Enfeksiyon/inflamatuvar yanıt
Eritrosit sedimentasyon hızı	Artma	Enfeksiyon ve inflamatuvar yanıtın izlenmesi
C-reaktif protein (CRP)	Artma	
Prokalsitonin	Artma	Bakteriyel ko-enfeksiyonların tanımlanması
IL-6	Artma	Sitokin fırtınasının tanımlanması

1. BİYOKİMYASAL TESTLER

Albümin: Albümin kandaki temel protein olup karaciğerde üretilen bir negatif akut faz reaktandır. Albüminin SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizmasında rolü olduğu bilinen ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonunun *down regülasyonunu* sağladığı gösterilmiştir. COVID-19 hastaları ile yapılan çalışmalarda düşük serum albümin düzeylerinin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Aminotransferazlar: Karaciğer hücreleri ve safra kanalı epitel hücrelerinin ACE-2 enzim ekspresyonuna sahip oldukları gösterilmiştir. SARS-Cov-2'nin karaciğer safra kanalı endotel hücrelerini enfekte edebileceği ve karaciğerde inflamatuvar hasara yol açabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda karaciğer enzimlerinde genel olarak artış gözlenmiştir.

Ancak enzimlerdeki artış miktarı ile hastalığın şiddeti arasında doğrudan bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. COVID-19'da karaciğer hasarının nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da karaciğer enzimlerinin yüksekliğinin sitokin fırtınası sendromundan ve ilaca bağlı karaciğer hasarından kaynaklandığı da ileri sürülmektedir.

Total Bilirubin: Hepatosellüler hasara ve kolestatik karaciğer hastalıklarına bağlı olarak bilirubin artışı da görülür. COVID-19 hastalarında aminotransferaz enzimleri ile birlikte genellikle arttığı gözlenmiştir. Cai ve ark. yaptıkları bir çalışmada 417 COVID-19 hastasında karaciğer testlerinde anormallikle birlikte karaciğer hasarı olduğunu, hastanede kalış süresinin uzaması ile bu durumun arttığını gözlemlemişlerdir. Karaciğer testlerindeki anormalliğin ve karaciğer hasarının pnömoniye ilerleyen vakalarda artış gösterdiğini bulmuşlardır. Ancak bu zararlı

ilerlemenin hastanede kalış süresinde kullanılan tedavi protokollerine bağlı olabileceği de vurgulanmıştır. Özellikle ALT, AST, total bilirubin ve gama-glutamil transferaz düzeylerinde üst sınırın üç katını aşan artışlar gözlenmiştir. Altta yatan herhangi bir karaciğer hastalığı olmadığı halde bu hastalarda görülen karaciğer hücre harabiyetinin direkt olarak viral enfeksiyondan kaynaklanabileceği de düşünülmektedir.

Böbrek Fonksiyon Testleri (BUN ve Kreatinin):

COVID-19 böbrek hücrelerinde hasara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda BUN ve kreatinin düzeylerinin genellikle yüksek olduğu ve glomerüler filtrasyon hızının da <60 mL/dk/1,73 m² olduğu gözlenmiştir. Hastanede kalış süresi boyunca hastalarda kreatinin artışı ile birlikte proteinüri ve olsa hematüri de gözlenmektedir.

Elektrolitler: COVID-19 hastalarında genel olarak plazma sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarının düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak bunun COVID-19 açısından yüksek bir risk taşıyıp taşımadığı tam olarak kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte Chen ve ark. genel bulguların tersine COVID-19 nedeniyle ölen 113 hastanın serum potasyum değerlerinin iyileşen gruba göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Glukoz: Hastanede yatış süreci boyunca hastalığın prognozunu değerlendirmek için takip edilmesi gereken testlerden biridir. Özellikle diyabetli COVID-19 hastalarında ARDS, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine ilerleme riski yüksektir. Bu hasta grubunda glukozun normal değerlerde tutulması ko-morbidite açısından dikkat edilmesi gereken parametrelerden biridir.

Laktat Dehidrogenaz (LDH): Birçok hastalığın özellikle enfeksiyonların ve kanserlerin prognozunu belirlemede kullanılan testlerden biridir. Şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek LDH düzeylerinin akciğer hasarını ve doku harabiyetini gösteren potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada ileri yaş, hipertansiyon ve başvuru anındaki yüksek LDH düzeylerinin hastane ölüm oranlarındaki artış ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

2. İNFLAMASYON İLE İLGİLİ BELİRTEÇLER

C-Reaktif Protein (CRP): Karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artış gösteren akut faz reaktanıdır. COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunda yüksek olarak tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sepsis ve mortalite açısından erken bir belirteç olabileceği de düşünülmektedir. Luo ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada özellikle başvuru anındaki CRP düzeyinin hastalığın şiddetinin derecelendirilmesinde önemli olabileceğini ileri sürmektedirler.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): Hastalığın gidişini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Viral enfeksiyonlarda hafif yüksek seyredebilir. COVID-19'da özellikle CRP ile birlikte değerlendirilen ESH genellikle hafif yüksek olarak tespit edilmiştir. Tan ve ark. yaptıkları bir çalışmada ciddi COVID-19 hastalarında erken evrede ESH'nin CRP düzeyi ile birlikte arttığını ve akciğer tomografisinde herhangi bir değişiklik olmadan ciddi ve orta şiddette COVID-19 olan hastalarda artış olduğunu göstermişlerdir. Eritrosit sedimentasyon hızı CRP ile birlikte tomografiden önce bulgu verebileceğinden önemli ve ucuz bir takip parametresi olabilir.

Sitokinler: Kritik COVID-19 hastalarında yüksek sitokin düzeylerinin, inflamatuvar fırtınanın etkisiyle hastalığın gidiş patogenezinin açıklanmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda IL-6, IL-2, IL-10 ve IFN düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Hiperinflamasyon özellikle IL-6 aracılığıyla sitokin fırtınası sendromuna yol açabilir.

Ferritin: Demir deposu işlevi gören bir protein olan ferritin COVID-19'da makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu artış gösterir. Diğer viral enfeksiyonlardan farklı olarak sitokin fırtınası sendromunda ferritin orta düzeyde bir artış gösterir. Sepsis mortalitesinde prediktif bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Prokalsitonin: Akut faz reaktanıdır ve COVID-19'da az sayıda çalışmada artan prokalsitonin sonuçları gözlenmiştir. İlerleyici olarak artış gösteriyorsa bu kötü prognoza işaret edebileceği gibi sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak da gelişmiş olabileceği düşünülmelidir.

3. HEMATOLOJİK TESTLER

Tam Kan Sayımı: Enfeksiyon hastalıklarında anemi sık karşılaşılan bir durumdur. Bununla birlikte tekrarlayan pnömoni gibi kronik akciğer hastalıklarında, hipoksemiye ikincil olarak gelişen eritropoietin artışı polisitemiye neden olabilir. Yapılan araştırmalarda COVID-19 hastalarında hemoglobinin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda ciddi hastalık belirtisi olanlarda hafif düzeyde lökositöz gözlenmişken kaybedilen hastalarda anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Lökosit düzeylerindeki artış kliniğin kötüye gidişini gösteren bir parametredir. Çeşitli çalışmalarda lökositöze ek olarak nötrofillerde artış, lenfosit, monosit ve eozinofillerde azalma olduğu bulunmuştur. Bu bulgular nötrofil/lenfosit oranındaki (NLR) artış ile izlenebilir. İnflamatuvar süreç nötrofillerin sentezini uyarırken lenfositlerin apoptozisini hızlandırabilir. İmmün sistemin bu şekilde düzensiz yanıtı ve immünolojik anormallik ölümle sonuçlanan durumlara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında nötrofil/lenfosit oranının hastalığın şiddeti ve mortaliteyi göstermede önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.

Ayrıca ciddi klinik bulguları olan COVID-19 hastalarında CD4+ ve CD8+ T hücre sayılarında azalma olduğu gözlenmiştir. COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda lenfopeni çok sık rastlanan bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. CD4+ ve CD8+ T hücre sayıları ile birlikte lenfosit sayısının prognoz ve hastalığın şiddetini göstermede önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak, COVID-19 hastalarında düşük trombosit sayısının hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Koagülasyon Testleri: COVID-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu gözlenmiştir. Ancak kanama ve tromboz ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. Özellikle yoğun bakım hastalarının D-dimer düzeylerinin yoğun bakımda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Protrombin zamanı ve D-dimer düzeyleri hastalığın şiddeti ile ilişkili belirteçler olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca COVID-19 hastalarında önemli bir komplikasyon olan dissemine intravasküler koagülasyonun tanı ve değerlendirmesinde koagülasyon testleri önem taşımaktadır.

4. KARDİYAK TESTLER

B-tipi Natriüretik Peptit (BNP/NT-proBNP): Kardiyomiyositler tarafından ventrikülde eksprese edilen biyolojik aktif bir hormondur. Kardiyak disfonksiyon meydana geldiğinde, hızlı bir şekilde sentezlenir ve kan dolaşımına salınır. Kalp yetmezliği klinik tanısında ve inflamasyonu göstermede önemlidir. Chen ve ark. yaptıkları çalışmada kritik COVID-19 hastalarında NT-proBNP düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

Kardiyak Troponinler (TnT/TnI): Kardiyak troponinler miyokard hasarının hassas göstergelerinden biridir. COVID-19 tromboz ve miyokard infarktüsünü arttırabilen ciddi inflamatuvar olaylara yol açabilir. Virüsler veya inflamasyon doğrudan miyokard hasarına da neden olabilir. Kritik COVID-19 hastalarında serum troponin I düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir.

Creatin Kinaz (CK/CK-MB): Kas kaynaklı kreatin kinaz özellikle miyokard hasarının değerlendirilmesinde kullanılır. COVID-19 hastalarında genellikle yüksek olduğu gözlenmiştir.

Miyogloblin: Çoğu dokuda yaygın olarak bulunmakta olup COVID-19 hastalarında oluşan kardiyak hasara bağlı olarak plazma düzeyinin artabileceği düşünülmektedir.

5. SONUÇ

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, laboratuvar testleri COVID-19 hastalarında hastalığın iyileşme oranları, şiddeti, mortalitesi ve tedavinin takibi açısından çok önemlidir. COVID-19 olan hastalarda özellikle hipoalbuminemi, lenfopeni ve trombositopeni ile aminotransferazlar, total bilirubin, D-dimer, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, kardiyak troponinler, kreatinin, protrombin zamanı ve prokalsitonin değerlerindeki artışlar gerek enfeksiyonun şiddeti gerekse prognoz açısından takip edilmesi gereken belirteçler olarak öne çıkmaktadırlar.

KAYNAKLAR

- Cai Q, Huang D, Yu H, et al (2020). Characteristics of liver tests in COVID-19 patients. *J Hepatol*; doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
- Chen T, Wu D, Chen H, et al (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*; doi: 10.1136/bmj.m1091.
- Fan BE, Chong VC, Chan SS, et al (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020; doi: 10.1002/ajh.25774.
- Gao Y, Li T, Han M, et al (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*; doi: 10.1002/jmv.25770.
- Guan GW, Gao L, Wang JW, et al (2020). Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Zhonghua Gan Zang Bing ZaZhi*;28(2): E002. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.002.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, et al (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Han H, Xie L, Liu R, et al (2020). Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol*, doi: 10.1002/jmv.25809.
- Henry BM, Lippi G, Plebani M (2020). Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*, doi: 10.1515/cclm-2020-0272.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- IFCC Information guide on COVID-19 - Tuesday 14 April updates. <https://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19/19.04.2020>.
- Li X, Xu S, Yu M, et al (2020). Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*, doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*, doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
- Lippi G, Plebani M, Henry BM (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*, 506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Lippi G, Plebani M (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*, doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
- Lippi G, Plebani M (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*, 505:190-191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
- Lippi G, Plebani M (2020). The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med (CCLM)*, doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
- Liu BC, Gao J, Li Q (2009). Albumin caused the increasing production of angiotensin II due to the dysregulation of ACE/ACE2 expression in HK2 cells. *Clin Chim Acta*, 403(1-2):23-30.
- Liu Y, Du X, Chen J, et al (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*, doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
- Luo X, Zhou W, Xiaojie Y et al (2020). Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *medRxiv*, doi: 10.1101/2020.03.21.20040360.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, et al (2020). Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-1034.
- Monteleone G, Sarzi-Puttini PC, Ardizzone S (2020). Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol*, doi: 10.1016/S2665-9913(20)30092-8.
- Pedersen SF, Ho YC (2020). SARS-CoV-2: A Storm is Raging. *J Clin Invest*, doi: 10.1172/JCI137647.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, doi:10.1093/cid/ciaa248.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Tan C, Huang Y, Shi F, et al (2020). C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*, doi: 10.1002/jmv.25871.
- Vaninov N (2020). In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol*, doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.
- Wan S, Yi Q, Fan S, et al (2020). Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*, doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.
- Xia W, Shao J, Guo Y, et al (2020). Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*;55(5):1169-1174.
- Zhang C, Shi L, Wang FS (2020). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 5(5):428-430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*, doi:10.1111/all.14238.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229):1054-1062.

Görüntülemenin Yeri ve Radyolojik Bulgular

Doç. Dr. Çağlar Uzun

Birçok akciğer hastalığının tanı ve takibinde görüntüleme yöntemleri anahtar role sahiptir. Her ne kadar dünya genelindeki hemen tüm profesyonel radyoloji organizasyonları ve dernekleri COVID-19 tanısında tarama amaçlı kullanımın karşısında olsa da çeşitli nedenlerle tanı aşamasında ve komplikasyonların değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir.

Yeni korona virüs SARS-CoV-2'nin neden olduğu enfeksiyonun tanısında gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi altın standart olarak kabul edilmektedir. Testin laboratuvar ortamında duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksek olsa da Wuhan salgınından elde edilen verilere göre klinik uygulamada duyarlılık % 37 ile %71 arasında kalmaktadır. Örnek miktarının yeterliliği, örneğin tipi, taşınması ve hastalığın hangi döneminde alındığı gibi bir dizi değişken klinik uygulamadaki duyarlılığı etkilemektedir. Test duyarlılığının yeterince yüksek olmaması ve teste ulaşmadaki zorluklar tanıda direkt grafi (DG) ve bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanımını arttıran en önemli sebeplerdir.

Tanıya ve hastalık yönetimine katkısı yadsınamasa da görüntüleme yöntemlerinin çok ve yaygın kullanımının en önemli sakıncası radyasyon maruziyeti ve hastalık yayılımına katkıda bulunma olasılığıdır. Radyoloji ünitelerindeki hastalık bulaşma yolunun esas olarak damlacık yayılımını takip eden yüzey kontaminasyonu olduğu

bilinmektedir. Hastalık şüphesi ya da tanısı olan hastalar görüntülenirken hastalık yayılımını sınırlamak ve sağlık personeli korumak için görüntüleme birimlerinde de sıkı enfeksiyon kontrol protokolleri uygulanmalıdır. Görüntüleme yapılan tüm hastalar maskeli olmalıdır ve her hastadan sonra görüntüleme yapılan cihaz ve oda protokollere uygun şekilde temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Sağlık personelinin kişisel korunma ekipmanı (KKE) kullanımıyla ilgili öneriler ülkelere göre değişiklik gösterse de “Centers for Disease Control” (CDC) önerilerine göre görüntülemeyi yapan radyoloji personelinin maske, gözlük / yüz siperliği, eldiven ve izolasyon önlüğü giymiş olması gerekmektedir. Non-invaziv ventilasyon, entübasyon gibi aerosol oluşturan durumların varlığında ilave önlemler alınmalı ve hastanın mobilizasyonunu sınırlamak amacıyla görüntülemelerde mümkün olduğunca portabl grafiler tercih edilmelidir.

Rutin görüntülemeden farklı olarak her hastadan sonra mutlak uygulanması gereken enfeksiyon kontrol protokolleri bir sonraki görüntülemeye kadar geçen süreyi uzatmakta ve cihazın alabileceği hasta sayısını azaltmaktadır. Bu nedenle normal kapasitenin çok üzerinde inceleme yapılması gereken salgın gibi durumlarında kullanılacak görüntüleme yönteminin seçiminde hastanenin cihaz kapasitesi ve hasta sayısı da belirleyici olmaktadır.

Toraks radyolojisi alanında uluslararası ve çok disiplinli bir dernek olan Fleischner Derneği COVID-19 salgını sırasında hasta yönetimi ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımıyla ilgili yol göstermeyi amaçlayan bir konsensüs bildirgesi yayınlamıştır. Bu bildiri toraks radyolojisi, göğüs hastalıkları, yoğun bakım, anestezi, patoloji, acil tıp, enfeksiyon hastalıkları ve laboratuvar bilimleri dallarındaki uzman görüşlerine dayanmaktadır. Solunum hastalığının şiddeti, enfeksiyonunun pre-test olasılığı ve kaynak (yatak, ventilatör, sağlık personeli, KKE, COVID-19 tanı testi) yeterliliklerine göre hazırlanan 3 farklı senaryo üzerinden görüntüleme yöntemlerinin (DG veya BT) kullanımıyla ilgili öneriler sunulmuştur. Bu üç parametre dışında her senaryo için hastalık progresyonu açısından risk faktörlerinin varlığı ve hastalık progresyon göstergelerine göre algoritmalar oluşturulmuştur. Hipoksemi ve orta-ciddi düzeyde dispnenin varlığına göre bulgular hafif ve orta-şiddetli olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 65 yaş üstü olmak ve eşlik eden komorbid hastalıklar (kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı, hipertansiyon, immün yetmelik) progresyon açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Hangi görüntüleme yönteminin (BT ve DG) tercih edilmesi ile ilgili öneri bulunmamaktadır. Bu karar DG ve BT'nin tanı değeri, hastanenin görüntüleme imkanları ve radyolojik deneyim hesaba katılmak üzere, COVID-19 ile ilgilenen klinik ve radyoloji ekibine bırakılmıştır. Bu üç senaryo doğrultusunda Fleischner Derneği'nin COVID-19'da görüntülemenin kullanımı ile ilgili önerileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Fleischner Derneği'nin COVID-19'da görüntülemenin kullanımı ile ilgili önerilerinin özeti

Görüntülemeyle İlgili Önerilerin Özeti
Asemptomatik olgularda COVID-19 açısından tarama testi olarak rutin görüntüleme gerekli değildir.
Hastalık progresyonu açısından risk altında olmadıkları sürece hafif şiddette klinik bulguları olan COVID-19 hastalarında görüntülemeye gerek yoktur.
COVID-19 ile uyumlu orta veya ciddi klinik bulguların varlığında test sonuçlarından bağımsız olarak görüntüleme gereklidir.
COVID-19 olgularında solunum semptomlarının kötüleştiği her durumda görüntüleme gereklidir.

BT'ye ulaşımın sınırlı olduğu kaynak kısıtlılıklarında solunum semptomlarının kötüleşmesi BT kullanımını gerektirmiyor ise direkt grafi ile görüntüleme tercih edilebilir.
Stabil entübe COVID-19 olgularında günlük rutin akciğer grafisi çekilmesine gerek yoktur.
COVID-19 olgularında iyileşme sonrası fonksiyonel bozulma ve/veya hipoksemi gelişmesi durumunda BT endikasyonu vardır.
BT incelemede rastlantısal olarak COVID-19'u düşündüren bulgular saptandığında COVID-19 testi yapılmalıdır.

COVID-19'da ağırlıklı olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri DG ve BT'dir. Hastalığın daha çok subplevral akciğeri etkilemesi nedeniyle ultrasonografinin (US) COVID-19 triyajı ve tanısında kullanımı düşünülebilir. Etkilenen subplevral parankimde kalınlaşan interlobüler septumları temsil eden ve bir kuyruklu yıldız artefaktı olan "B-çizgileri" ile bu düzeyde kalınlaşmış plevra çizgisi görülmelidir. Normal havalanma gösteren korunmuş parankimde ise reverberasyon artefaktı olan "A-çizgileri"nin görülmesi beklenir. Literatürde COVID-19'da US kullanımı ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Hastalık yayılım olasılığını arttırması ve akciğer US konusunda tecrübeli radyologların az olması US'nin kullanımını sınırlamaktadır.

Direkt grafi erken dönemde ve hafif şiddetteki hastalıkta duyarlı değildir. Bu nedenle semptomların başlangıç döneminde hastaneye başvurmış hastaların değerlendirilmesinde tanısal değeri düşüktür. Portabl radyografi cihazlarının kullanımı enfekte hastanın BT ünitesine taşınması ve görüntüleme sırasında oluşabilecek bulaştırıcılığın önüne geçilmesi açısından avantaj oluşturmaktadır. Özellikle komplikasyonların takibinde mümkün olduğunca portabl grafiler tercih edilmelidir. Semptomların başlamasından sonraki 10-12. günler grafideki bulguların en belirgin olduğu dönemdir. Sıklıkla iki taraflı, periferik ve alt zon ağırlıklı dağılım gösteren konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri (BCO) izlenir (Resim 1). Plevral effüzyon nadir görülür (%3).

Resim 1. Sağ akciğer alt zonda ve sol akciğerin tüm zonlarında COVID-19 pnömonisine ait periferik yerleşimli konsolidasyon ve BCO izlenmektedir (siyah oklar).



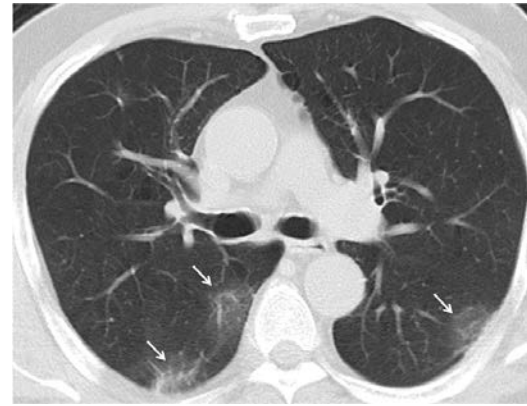
Bugüne kadar yapılan çalışmalarda BT'nin duyarlılığı %60-98, özgüllüğü %25-53 arasında değişmektedir. Hasta grubunun yüksek pre-test olasılığına sahip bir popülasyondan oluştuğu bir çalışmada pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %92 ve %42 olarak raporlanmıştır. Nispeten düşük negatif öngörü değeri BT'nin özellikle hastalığın erken dönemlerinde bir tarama testi olarak kullanılmasının uygun olmayacağını göstermektedir.

Tanı aşamasında BT inceleme düşük doz ya da standart doz parametreleri ile gerçekleştirilebilir. Düşük doz BT'lerde BCO'nun görülemeyebileceği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte genç hastalarda ve kontrol BT incelemelerde düşük doz parametrelerinin kullanımı önerilmektedir. Başka patoloji düşünülmüyor ise COVID-19 pnömonisinde iv kontrast madde kullanılmasına gerek yoktur. Ancak bu enfeksiyonda tromboembolik komplikasyonlara yatkınlık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Pulmoner tromboemboli ön tanısı varsa inceleme pulmoner BT anjiyografi şeklinde gerçekleştirilmelidir.

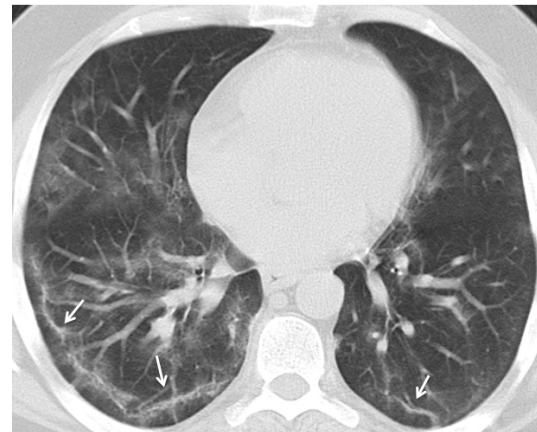
COVID-19'un BT bulguları ve bulguların zaman içerisinde gösterdiği değişiklikler ile ilgili makaleler mevcuttur. Bu makalelerde COVID-19'un genellikle organize pnömoni tarzında tutulum gösterdiği görülmektedir. Periferik ve posterior yerleşimli nodül veya kitle şeklinde BCO tipiktir (Resim 2). Konsolidasyonlar, lineer, körvilineer ve perilobüler opasiteler eşlik edebilir (Resim 3). BCO sıklıkla yuvarlak şekillidir, içerisinde kalınlaşmış interlobüler ve interlobüler septal kalınlaşmaların izlendiği

“kaldırım taşı” görünümü (“crazy paving”) izlenebilir (Resim 4). Kresent ya da halka şeklinde daha dens konsolidasyon ile çevrili BCO olarak tanımlanan “ters halo” bulgusu görülebilir. BCO ve konsolidasyonlar içerisinde hava bronkogramları, dilate bronş-bronşiooller ve küçük hava kistleri izlenebilir. İlginç bir bulgu olarak birkaç çalışmada lezyona giden damarlarda dilatasyon (> 3 mm) saptanmış ve bu bulgu pro-inflamatuvar faktörler ve hiperemi ile ilişkilendirilmiştir. Lezyonlar alt zon ağırlıklı ya da difüz olabilir. Sıklıkla bilateral ve multiloberdir. Hastalığın erken evrelerinde tek taraflı ve tek lezyon görülebilir ancak bu lezyon genellikle alt loblardadır. Lineer, körvilineer ya da perilobüler opasiteler, konsolidasyonlar, difüz BCO ve “ters halo” bulgusu diğer viral ve bakteriyel etkenlere bağlı enfeksiyonlar, inhalasyon şeklindeki maruziyetler, ilaç toksisite ve diğer organize pnömoni nedenlerinde de görülebilmektedir (Resim 5).

Resim 2. Her iki akciğer alt lob superior segmentte COVID-19 pnömonisine ait periferik ve posterior yerleşimli, nodüler BCO mevcuttur (beyaz oklar).



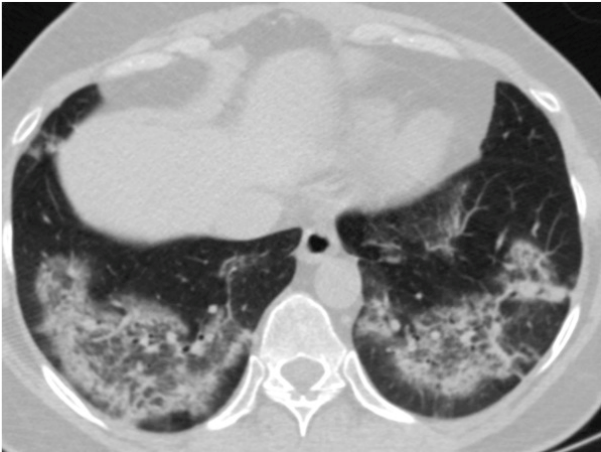
Resim 3. COVID-19 pnömonisinde sağ akciğer orta ve alt lobda dağınık BCO ve her iki alt lobda plevraya paralel çizgisel opasiteler izlenmektedir (beyaz oklar).



Resim 4. COVID-19 pnömonisinde her iki akciğer alt lobda konsolidasyon ve BCO, sağ alt lobdaki BCO içinde kalınlaşmış interlobüler ve intralobüler septumların neden olduğu “kaldırım taşı” (“crazy paving”) görünümü (beyaz oklar) mevcuttur.



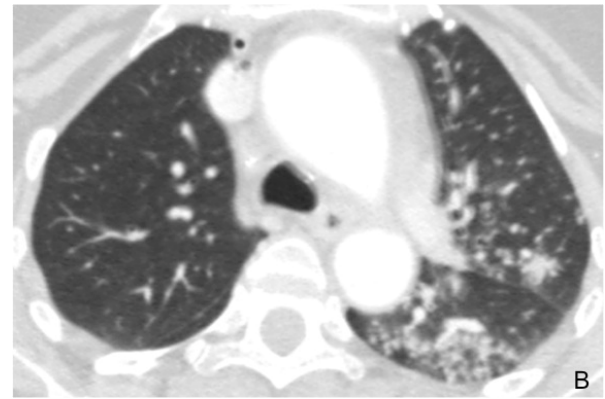
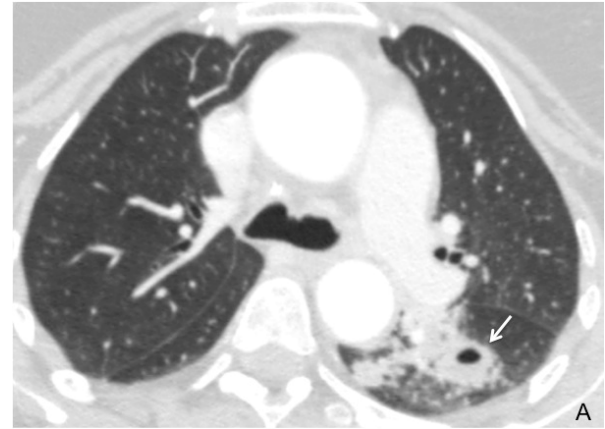
Resim 5. Her iki akciğer alt lob posterior ve lateral bazal segmentte, kresent ya da halka şeklinde daha dens konsolidasyon ile çevrili BCO olarak tanımlanan “ters halo” bulgusu izlenmektedir. “Ters halo” bulgusu COVID-19 pnömonisinin tipik bulguları arasında yer alsa da bu BT görüntüsü pandemi öncesi dönemde tanı almış ve tedavi edilmiş bir kriptojenik organize pnömoni olgusuna aittir. COVID-19 pnömonisi organize pnömoni paternine neden olan diğer patolojilerden radyolojik olarak ayırt edilemeyebilir.



Baskın perihiler dağılım tipik değildir. Diğer enfeksiyonlarda sık görülen bronş duvar kalınlaşmaları, mukus tıkaçlar, “tomurcuklanmış ağaç” görünümü ve sentrilobüler dağılım gösteren nodüller COVID-19 pnömonisinde görülmemektedir. Kavite de COVID-19 pnömonisinde karşılaşılmayan bir bulgudur ve hava kistleri ile karıştırılmamalıdır

(Resim 6). Lenfadenopati ve plevral effüzyon nadir görülmektedir. Lenfadenopati varlığı prevalansın yüksek olduğu ülkelerde granümatöz hastalıklar ile ilişkili olabilir. Plevral efüzyon genellikle komplikasyon gelişimini düşündürmelidir.

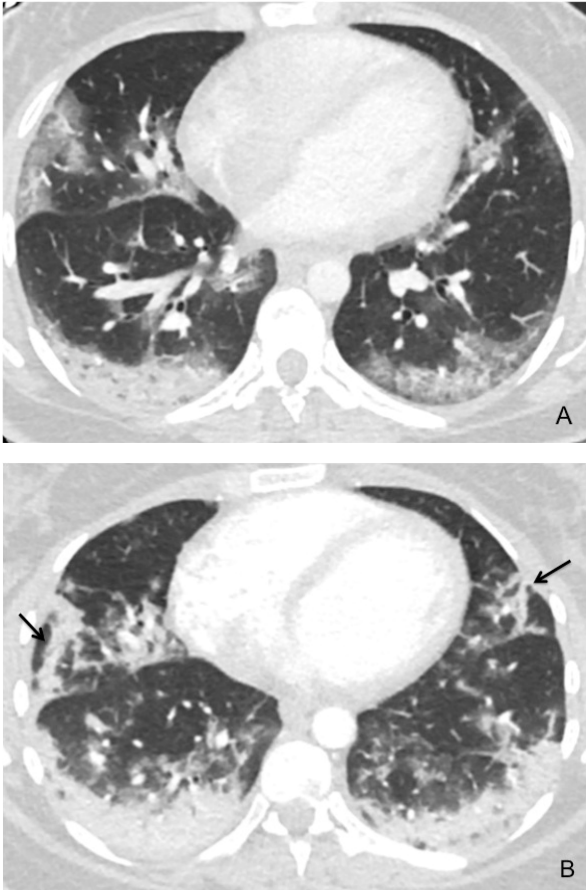
Resim 6. Endobronşiyal yayılımın eşlik ettiği tüberküloz reaktivasyonunda, sol akciğer alt lob süperior segmentte kaviter nodül (beyaz ok) ve çevresinde “tomurcuklanmış ağaç” görünümüne neden olan küçük nodüller izlenmektedir (A). Sol üst lobda da “tomurcuklanmış ağaç” görünümü mevcuttur (B). Kavite ve “tomurcuklanmış ağaç” COVID-19 pnömonisi için tipik bulgular değildir.



Bulguların yaygınlığı ve tipleri hastanın enfeksiyonun hangi döneminde görüntülediğine bağlı olarak değişmektedir. Semptomların başladığı ilk iki günde hastaların önemli bir kısmında BT bulgusu görülmemektedir. Bu nedenler özellikle hastalığın erken dönemlerinde BT bulgusunun olmaması hastalığı dışlatmamalıdır. Semptomlar ortaya çıktıktan sonraki ilk 4 gün “erken evre” olarak tanımlanmaktadır. Bu evrede lezyonlar esas olarak alt loblarda, tek ya da iki taraflı, küçük, subplevral BCO şeklindedir. “Progresif evre” olan 5-8. günler arasında lezyonlar hızla ilerleyerek

bilateral ve multilober dağılım gösteren difüz BCO, “kaldırım taşı” görünümü ve konsolidasyon halini alır. “Pik evresinde” (9-13. günler) lezyon artışı yavaşlar, konsolidasyonlar belirgin hale gelir ve rezidü parankimal bantlar tabloya eklenir. “Progresif evre” ve “pik evresi”nde ortaya çıkan bulgular hastalığın normal seyrini yansıtmaktadır ve klinik bulgular ile korele edilmeden kötüye gidiş olarak yorumlanmamalıdır (Resim 7). Absorpsiyon evresi 2 haftadan sonra başlar. Bu evrede konsolidasyonlar aşamalı olarak geriler, rezidü BCO görülür, “kaldırım taşı” görünümü ortadan kalkar.

Resim 7. COVID-19 pnömonisinde “progresif evre” (A) ve “pik evresi”ndeki (B) BT bulguları görülmektedir. “Progresif evre”de periferik yerleşimli BCO ve konsolidasyon alanları mevcuttur. “Pik evresi”nde konsolidasyonlar belirginleşmiş olup orta lob ve lingulada çizgisel opasiteler gelişmiştir (siyah oklar).



COVID-19’un radyolojik bulguları akut akciğer hasarı ve organize pnömoni yapan başka birçok hastalığın radyolojik bulguları ile benzerlik göstermektedir. Bu durum COVID-19 ön tanılı hastalarda radyolojik bulguları yorumlamayı daha komplike hale getirmektedir. Ayrıca başka nedenlerle çekilmiş BT’lerde COVID-19’u düşündüren bulguların görülmesi radyolojik ve klinik değerlendirmelerde kafa karışıklıklarına yol açmaktadır. “Radiological Society of North America” (“RSNA”) radyologların bulguları değerlendirmesini kolaylaştırmak, COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulguları raporlarken oluşabilecek belirsizlikleri azaltmak ve ilgili branşlar arasındaki iletişimi kolaylaştırmak için standart bir raporlama dili oluşturmayı önermektedir. Derneğin önerdiği yapılandırılmış raporlama sistemi Tablo 2’de yer almaktadır.

Sonuç olarak görüntüleme yöntemlerinin COVID-19 tanısında tarama amaçlı rutin kullanımı önerilmese de çeşitli nedenlerle tanı aşamasında ve komplikasyonların değerlendirilmesinde DG ve BT yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaygın kullanımın en önemli dezavantajları artan radyasyon maruziyeti ve görüntüleme ünitelerinin hastalık yayılımına katkıda bulunma olasılığıdır. COVID-19 pnömonisinin BT bulgularının duyarlılığı yüksek olmakla birlikte özgüllüğü yeterli düzeyde değildir. Radyolojik bulgularının akut akciğer hasarı ve organize pnömoni yapan birçok hastalık ile benzerlik göstermesi değerlendirmeyi komplike hale getirmektedir. Standart bir raporlama dili kullanmak ilgili branşlar arasında iletişimi kolaylaştırarak radyolojik değerlendirmedeki belirsizlikleri azaltabilir.

Tablo 2. “Radiological Society of North America” (“RSNA”)’nın COVID-19 BT bulguları için önerdiği yapılandırılmış raporlama sistemi

COVID-19 BT Bulguları için Önerilen Raporlama Dili			
COVID-19 pnömonisi görüntüleme sınıflaması	Açıklama	BT Bulguları	Önerilen Raporlama Dili
Tipik görünüm	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilmiş, özgülüğü yüksek görüntüleme özellikleri	Periferik, bilateral BCO* (konsolidasyon veya “kaldırım taşı” görünümü ile birlikte veya değil) Yuvarlak şekilli multifokal BCO (konsolidasyon veya “kaldırım taşı” görünümü ile birlikte veya değil) Ters halo işareti ya da organize pnömoninin diğer bulguları (hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür)	“COVID-19 pnömonisinin sıklıkla bildirilen görüntüleme özellikleri mevcuttur. İnfluenza pnömonisi ile ilaç toksisitesi ve bağ doku hastalıklarıyla birlikte görülebilen organize pnömoni benzer görüntü paternine sebep olabilir.”
Belirsiz (indetermine) görünüm	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme özellikleri	Tipik özelliklerin olmaması VE aşağıdakilerin varlığı: Spesifik dağılım paterni göstermeyen, yuvarlak şekilli olmayan veya periferik olmayan, multifokal, difüz, perihiler veya tek taraflı BCO (konsolidasyon ile birlikte veya değil) Yuvarlak şekilli olmayan ve periferik dağılım göstermeyen az sayıda çok küçük BCO	“COVID-19 pnömonisinde görülebilen görüntüleme bulguları mevcuttur ancak bulgular nonspesifik ve çeşitli enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz süreçlerde de görülebilir.”
Atipik görünüm	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da hiç bildirilmemiş görüntüleme özellikleri	Tipik veya belirsiz özelliklerin olmaması VE aşağıdakilerin varlığı: BCO olmadan izole lobar veya segmental konsolidasyon Ayırık küçük nodüller (sentrilobüler, “tomurcuklanmış ağaç”) Kavite Plevral efüzyon ile birlikte düzgün interlobüler septal kalınlaşma	“Görüntüleme özellikleri COVID-19 pnömonisi için atipiktir veya nadiren bildirilmiştir. Alternatif tanımlar düşünülmelidir.”
Pnömoni açısından negatif	Pnömoni bulgusunun olmaması	Pnömoniyi düşündüren BT bulgusunun olmaması	“Pnömoniye işaret eden BT bulgusu saptanmamıştır (COVID-19’un erken döneminde BT’nin negatif olabileceği akıld tutulmalıdır)”

*BCO = buzlu cam opasitesi

KAYNAKLAR

ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (2020). Accessed April 15.

Society of Thoracic Radiology/American Society of Emergency Radiology COVID-19 Position Statement, (2020).

<https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Accessed April 15.

Ai T, Yang Z, Hou H, et al (2020). Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology, Feb 26;200642. doi: 10.1148/radiol.20200642.

Li Y, Yao L, Li J, et al (2020). Stability Issues of RT-PCR Testing of SARS-CoV-2 for Hospitalized

Patients Clinically Diagnosed with COVID-19. J Med Virol, Mar 26. doi: 10.1002/jmv.25786.

Wang W, Xu Y, Gao R, et al (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA, Mar 11:e203786. doi: 10.1001/jama.2020.3786..

Zou L, Ruan F, Huang M, et al (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med, 382:1177-1179.

- Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, et al (2020). Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*, Mar 16;200988. doi: 10.1148/radiol.20200988.
- Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, et al (2020). Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*, Apr;17(4):447-451. doi: 10.1016/j.jacr.2020.02.008.
- Centers for Disease Control and Prevention: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Interim Infection Prevention and Control Recommendations (2020). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html#adhere>. Updated April 1, 2020. Accessed April 18.
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al (2020). The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*, Apr 7:201365. doi: 10.1148/radiol.202001365.
- Wu Z, McGoogan JM (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. Online ahead of print.PMID: 32091533 No abstract available.
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al (2020). Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med*, Mar 20. doi: 10.1002/jum.15284. Online ahead of print.PMID: 32198775.
- Lee FC (2016). Lung ultrasound-a primary survey of the acutely dyspneic patient. *J Intensive Care*. 31;4:57.
- Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, et al (2020). Can Lung US Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia?. *Pneumonia*. *Radiology*, Mar 13;200847. doi: 10.1148/radiol.20200847.
- Qian-Yi Peng, Xiao-Ting Wang, Li-Na Zhang (2020). Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med*, Mar 12:1-2. doi: 10.1007/s00134-020-05996-6.
- Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al (2019). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*, Mar 27;201160. doi: 10.1148/radiol.202001160.
- Rodrigues, J.C.L. et al (2020). An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol*, May;75(5):323-325.
- Wen Z, Chi Y, Zhang L, et al (2020). Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Subjects. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, Apr 6, <https://doi.org/10.1148/ryct.202000092>.
- Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al (2020). Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, Epub ahead of print.
- Fang Y, Zhang H, Xie J, et al (2020). Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*, Feb 19:200432. doi: 10.1148/radiol.20200432.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, et al (2020). CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 295:202-207.
- Kong W, Agarwal P (2020). Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, Feb 13 2020<https://doi.org/10.1148/ryct.202000028>.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, et al (2020). Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*, Apr;295(1):202-207.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al (2020). Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*, Feb 13;200370. doi: 10.1148/radiol.20200370.
- Rotzinger D. C, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, et al (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thrombosis Research*, 190:58–59.
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al (2020). Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*, Apr 18. doi: 10.1111/bjh.16727.
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*, Mar 14;1-7.
- Franquet T (2011). Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology*, 260:18-39.
- Kligerman S, Raptis C, Larsen B, et al (2020). Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology*, 294:491-505.
- Ellis SJ, Cleverley JR, Müller NL (2000). Drug-induced lung disease: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol*, 175:1019-1024.
- Nishino M, Hatabu H, Hodi FS (2019). Imaging of Cancer Immunotherapy: Current Approaches and Future Directions. *Radiology*, 290:9-22.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, Jan 30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Caruso D, Zerunian M, Polici M, et al (2020). Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*, Apr 3:201237. doi: 10.1148/radiol.202001237.

- Ng M, Lee E, Yang J et al (2020) . Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, Feb 13 <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200034>
- Wang Y, Dong C, Hu Y, et al (2020). Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*, Mar 19;200843.doi: 10.1148/radiol.2020200843
- Huang L, Han R, Ai T, et al (2020). Serial Quantitative Chest CT Assessment of COVID-19: Deep-Learning Approach. *Radiology*, Mar 30, doi: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200075>
- Song F, Shi N, Shan F, et al (2020). Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology*, 295:210- 217.
- Simpson S, Kay F.U, Abbara S, et al (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology*, Epub ahead of print.

Genel Klinik Özellikler

Öğr. Gör. Güle Çınar Doç. Dr. Mehmet Serhat Birengel

1. İNKÜBASYON SÜRESİ

SARS-CoV2 esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta kişilerin öksürmesi, hapsirması yoluyla ortaya saçıktıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi ve sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaşabilmektedir. Temastan sonra COVID-19 için inkübasyon süresinin 2-14 gün olduğu düşünülmektedir ve çoğu vakanın temastan yaklaşık 4 ile 5 gün sonra semptomatik olduğu görülmüştür.

Semptomatik COVID-19'u doğrulanmış 1099 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, ortalama kuluçka süresi 4 gün olarak bulunmuştur. Yine kesin COVID-19 tanısı konmuş 181 vakanın verileri kullanarak yapılmış bir modelleme çalışmasında, 2.2 gün içinde enfekte bireylerin yüzde 2.5'inde ve 11.5 gün içinde enfekte kişilerin yüzde 97.5'inde semptomların gelişeceği öngörülmüştür. Aynı çalışmada ortalama inkübasyon süresi 5.1 gün olarak belirlenmiştir.

2. HASTALIK SPEKTRUMU

Semptomatik enfeksiyon, hafif seyirli klinik ile kritik hastalık arasında bir spektrumda seyretmekle birlikte; enfeksiyonların çoğu şiddetli değildir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden yaklaşık 44.500 kesin olgunun hastalık şiddetini değerlendiren bir çalışmada olguların:

- %81'inde hafif seyirli klinik (pnömoni yok veya hafif pnömoni)
- %14'ünde şiddetli hastalık (örn. dispne, hipoksi veya 24 - 48 saat içinde görüntüleme %50'den fazla akciğer tutulumu) ve

- %5'inde kritik hastalık (örn. solunum yetmezliği, şok veya multiorgan disfonksiyonu gibi) bildirilmiştir.

Aynı çalışmada genel vaka ölüm oranı %2.3 olarak saptanmış, ancak kritik olmayan (hafif seyirli ve şiddetli hastalık) vakalar arasında ölüm bildirilmemiştir.

Şiddetli veya ölümcül enfeksiyonların oranı bölgeye göre değişebilir. Örnek olarak, İtalya'da, tespit edilen COVID-19 vakalarının % 12'si ve hastaneye yatırılan hastaların % 16'sı yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş; tahmini vaka ölüm oranı 2020 Mart ayı ortasında %7,2 olarak bulunmuştur. Buna karşılık, Güney Kore'de 2020 Mart ayı ortasında tahmin edilen vaka ölüm oranı %0,9 olarak bulunmuştur. Bu, enfeksiyonun farklı demografik özellikleri ile de ilgili olabilir; İtalya'da enfeksiyonlu hastaların ortalama yaşı 64 (±2) iken, Kore'de ortalama yaş 40 (±2) olarak bildirilmiştir.

3. ŞİDDETLİ HASTALIK İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

3.1. Yaş ve Komorbid Hastalıklar

Herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde şiddetli hastalık ortaya çıkabilir; ancak şiddetli hastalık tablosu ağırlıklı olarak ileri yaş veya altta yatan komorbiditesi olan yetişkinlerde görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser, kronik böbrek hastalığı ve obezite (vücut kitle indeksi ≥ 30) şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Bu komorbid durumlara ilaveten, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), risklerine ilişkin spesifik verileri sınırlı olsa da, immün yetmezlik durumları, ciddi obezite (vücut kitle indeksi ≥ 40) ve karaciğer hastalığını da ciddi/şiddetli COVID-19 için potansiyel risk faktörü olarak kabul etmektedir.

İtalya'da COVID-19 ile ölen 355 hastanın incelendiği bir çalışmada, ortalama altta yatan hastalık sayısı 2.7 bulunmuş ve sadece 3 hastada altta yatan bir hastalığın olmadığı belirtilmiştir.

İleri yaş ve komorbiditesi olan hastalar arasında COVID-19 sıklıkla şiddetli seyretmektedir. Örneğin, Washington Eyaletindeki birçok uzun süreli yaşlı bakım tesisindeki SARS-CoV-2 salgınında, etkilenen 101 tesis sakininin ortalama yaşı 83 bulunmuş ve %94'ünün altta yatan kronik bir hastalığı olduğu belirlenmiştir. Bu vakalarda hastaneye yatış ve mortalite oranları ise sırasıyla %55 ve 34 olarak bildirilmiştir.

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden yaklaşık 44.500 doğrulanmış olguyu inceleyen bir raporda, hastaların % 87'si 30 ile 79 yaşları arasında bulunmuştur. Benzer şekilde, Çin anakarasındaki verilere dayanan bir modelleme çalışmasında, COVID-19 için hastaneye yatış oranının yaşla birlikte arttığı, 20 - 29 yaş için % 1, 50 - 59 yaş için % 4 ve 80 yaşından büyükler için % 18 hastaneye yatış olduğu görülmüştür. Yaşlılık, mortalite artışı ile de ilişkili bulunmuştur. Aynı bir raporda, tüm kohorttaki % 2,3 mortalite oranının aksine, 70 - 79 yaş arası ve 80 yaş ve üstü için vaka ölüm oranları sırasıyla % 8 ve 15 saptanmıştır. İtalya'dan da benzer bulgular bildirilmiş, vaka ölüm oranları sırasıyla 70-79 yaş ve 80 yaş ve üstü olanlar arasında sırasıyla % 12 ve 20 olarak bulunmuştur.

Çocuklarda semptomatik enfeksiyon nispeten nadir görülür; ciddi vakalar bildirilmesine rağmen, genellikle klinik hafif seyirlidir.

Çin ve İtalya'da yapılan çalışmalarda, erkekler arasında mortalitenin daha yüksek olduğu belirtilmektedir.

3.2. Laboratuvar Verileri

Hastaların belirli laboratuvar özelliklerinin de daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili oldukları gösterilmiştir. Lenfopeni, yüksek karaciğer enzimleri, yüksek laktat dehidrojenaz (LDH), yüksek inflamatuvar belirteçler (örn., C-reaktif protein [CRP], ferritin), yüksek D-dimer (> 1 mcg

/ mL), protrombin zamanı (PT), troponin ve kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyleri ile akut böbrek hasarı bu özellikler arasında bulunmaktadır. Yayınlanan bir çalışmada, ölümle sonuçlanan olgularda lenfosit sayılarında progresif düşüş ve D-dimerde zamanla artış olduğu bildirilmektedir.

Şiddetli hastalığı olan hastaların solunum örneklerinde daha hafif hastalığı olanlara göre daha yüksek viral RNA düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir, ancak bu ilişki tükürük örneklerinde viral RNA'yı ölçen farklı bir çalışmada görülmemiştir.

4. ASEPTOMATİK ENFEKSİYONLAR

Aseptomatik olguların kesin sayıları bilinmemekle birlikte, yapılan birkaç çalışma yaygın olduklarını göstermektedir. Örneğin, neredeyse tüm yolcuların ve personelin SARS-CoV-2 için tarandığı bir gemideki COVID-19 salgınında, gemideki nüfusun yaklaşık yüzde 17'sinin tarama anında pozitif olduğu; teyit edilen 619 COVID-19 vakasının yaklaşık yarısının ise tanı anında aseptomatik olduğu belirlenmiştir. New York'ta iki farklı hastanede doğum için başvuran hamile kadınların tarama programında, ateşsiz 210 aseptomatik kadının 29'unda (%14) nazofarengeal örneklerinin SARS-CoV-2 açısından pozitif olduğu görülmüştür.

Aseptomatik enfeksiyonu olan hastalarda bile objektif klinik anormallikler olabilir. Örnek olarak, bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğer görüntülemesi yapılan aseptomatik 24 hastanın %50'sinde tipik buzlu cam opasiteleri veya düzensiz gölgelenmeler olduğu ve %20'sinde de atipik görüntüleme bulguları olduğu saptanmıştır. Aseptomatik olan ve temas takibi nedeniyle tespit edilen 55 hastalık başka bir yayında, hastaların %67'sinde başvuru sırasında BT'de pnömoni bulguları olduğu; sadece iki hastada hipoksi geliştiği ve hepsinin iyileştiği bildirilmiştir.

5. KLİNİK BULGULAR

5.1. İlk Başvuru

Öncelikle ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltratlarla karakterize pnömoni tablosu, COVID-19'un en sık görülen ciddi belirtisidir. COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırabilen spesifik bir klinik özellik yoktur.

Wuhan'da COVID-19 pnömonisi ile yatırılan 138 hastayı inceleyen bir çalışmada, hastalığın başlangıcındaki en yaygın klinik özellikler:

- Ateş %99
- Yorgunluk %70
- Kuru öksürük %59
- Anoreksiya %40
- Miyalji %35
- Dispne %31
- Balgam üretimi %27 olarak bildirilmiştir.

Wuhan'dan COVID-19'u doğrulanmış hastalarla yapılan diğer kohort çalışmaları da benzer bir dizi klinik bulgu bildirmiştir. Bununla birlikte, ateş evrensel bir bulgu olmayabilir. Bir çalışmada, ateş hemen hemen tüm hastalarda bildirilmiş, ancak yaklaşık %20'sinde çok düşük dereceli ateşin <38 °C olduğu saptanmıştır. Wuhan ve Çin'deki diğer bölgelerden gelen 1099 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, ateşin (37.5 °C'nin üzerinde ölçülen aksiller sıcaklık) başvuru sırasında hastaların sadece yüzde 44'ünde mevcut olduğu, ancak hastaneye yatış sırasında nihayetinde yüzde 89 oranında görüldüğü belirtilmiştir.

Çin'den yapılan ilk kohort çalışmalarında, COVID-19'lu hastalarda koku ve tat bozuklukları (anosmi ve disguzi) de yaygın semptomlar olarak bildirilmiştir. İtalya'da COVID-19 olan 59 hastayı kapsayan bir ankette, yüzde 34'ü ya koku ya da tat duyusu kaybı bildirmiş ve yüzde 19'u her ikisini de kaybettiğini belirtmiştir. Bunun COVID-19'un ayırt edici bir özelliği olup olmadığı ise henüz belirsizdir.

Diğer, daha az yaygın semptomlar arasında baş ağrısı, boğaz ağrısı ve rinore yer alır.

Solunum semptomlarına ek olarak, gastrointestinal semptomlar (örneğin, bulantı ve ishal) da rapor edilmiştir; bazı hastalarda başvuru şikayeti bunlar da olabilir. COVID-19'u doğrulanmış hastalarda gastrointestinal semptomlar hakkında rapor veren çalışmaların sistematik bir meta-analizinde, gastrointestinal semptom prevalansı genel olarak yüzde 18; ishal, bulantı / kusma veya karın ağrısı ise sırasıyla %13, 10 ve 9 oranında bildirilmiştir.

COVID-19'lu hastalarda dermatolojik bulgular iyi tanımlanmamıştır. Ürtikeryal döküntüler ve geçici livedo retiküleris ile ilgili nadir raporlar bulunmaktadır.

6. HASTALIĞIN SEYİRİ VE KOMPLİKASYONLAR

Başlangıçta ciddi olmayan semptomları olan bazı hastaların klinikleri bir hafta boyunca ilerleyebilir. Wuhan'da SARS-CoV-2'ye bağlı pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 138 hastadan oluşan bir çalışmada, semptomların başlamasından ortalama beş günlük bir süreden sonra hastalarda dispne geliştiği ve yedi günlük bir süreden sonra ise hastaneye yatış gerektiği görülmüştür. Başka bir çalışmada, dispne için ortalama süre sekiz gün olarak belirlenmiştir.

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) şiddetli hastalığı olan hastalarda önemli bir komplikasyondur ve dispne başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir. Yukarıda tarif edilen 138 hastanın çalışmasında ARDS'nin, semptomların başlamasından sekiz gün sonra ortalama yüzde 20 oranında geliştiği; hastaların yüzde 12,3'üne mekanik ventilasyon uygulandığı belirtilmiştir. Wuhan'da hastaneye yatırılan COVID-19'lu 201 hastanın bir başka çalışmasında yüzde 41'inde ARDS gelişmiş; 65 yaş üstü, diyabetes mellitus ve hipertansiyon ARDS ile ilişkili faktörler olarak bulunmuştur.

Diğer komplikasyonlar arasında aritmiler, akut kardiyak hasar ve şok bulunmaktadır. Bir çalışmada, bunlar sırasıyla yüzde 17, 7 ve 9 oranlarında bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım ünitesine başvuran 21 ciddi hastadan oluşan bir seride hastaların üçte birinde kardiyomiyopati geliştiği gözlenmiştir. Pulmoner emboli ve akut inme dahil tromboembolik olaylar da bildirilen komplikasyonlar arasındadır.

Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda, sitokin salım sendromuna benzer, inatçı ateşler, artmış enflamatuar belirteçler (örn. D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuar sitokinler ile birlikte aşırı bir inflamatuvar yanıtın laboratuvar kanıtları vardır; bu laboratuvar anormallikleri kritik ve ölümcül hastalıklarla ilişkili bulunmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, hafif enfeksiyonlar için iyileşme süresi yaklaşık iki hafta ve ciddi hastalık için üç ile altı hafta gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Li Q, Guan X, Wu P, et al (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*; 382:1199.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*; 395:514.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Feb 28;NEJMoa2002032. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*, Mar 10;M20-0504. doi: 10.7326/M20-0504.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, Feb 7;e201585. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, Feb 24;doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Wu Z, McGoogan JM (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M (2020). Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. Mar 13. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
- KCDC. Updates on COVID-19 in Korea. March 14, 2020. <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> (Accessed on March 14, 2020).
- Liang W, Guan W, Chen R, et al (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*; 21:335.
- CDC COVID-19 Response Team (2020). Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al (2020). Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. Apr 9;ciaa415. doi: 10.1093/cid/ciaa415.
- Centers for Disease Control and Prevention (2020). People who are at higher risk for severe illness <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html> (Accessed on April 01, 2020).
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, Mar 23;doi: 10.1001/jama.2020.4683.
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al (2020). Epidemiology of COVID-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med*, Mar 27;NEJMoa2005412. doi: 10.1056/NEJMoa2005412
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. (2020) Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*; 368:m1091.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. Mar 13;e200994. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.099.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, Mar 25;e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al (2020). Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. Mar 19;S1473-3099(20)30232-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*; 395:1054.
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, Mar 23;S1473-3099(20)30196-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
- Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*; 395:497.
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al (2020). Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. Mar 30;S1473-3099(20)30243-7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- Liu W, Zhang Q, Chen J, et al (2020). Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*; 382:1370.
- Qiu H, Wu J, Hong L, et al (2020). Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, Mar 25;S1473-3099(20)30198-5. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
- Japanese National Institute of Infectious Diseases (2020). Field Briefing: Diamond Princess

- COVID-19 Cases, 20 Feb Update. <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-COVID-dp-fe-02.html> (Accessed on March 01, 2020).
- Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D (2020). Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med*. Apr 13. doi: 10.1056/NEJMc2009316.
- Wang Y, Liu Y, Liu L, et al (2020). Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis*, 17 March jiaa119, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>
- Hu Z, Song C, Xu C, et al (2020). Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*, Mar 4. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*; 395:507.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al (2020). Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*; :200-370.
- Shi H, Han X, Jiang N, et al (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*; 20:425. <https://www.entnet.org/content/coronavirus-disease-2019-resources> (Accessed on March 23, 2020).
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*, Mar 26;ciaa330. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR, et al (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, Apr 6. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Jin X, Lian JS, Hu JH, et al (2020). Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, Mar 24;gutjnl-2020-320926. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926
- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, Apr 3;S0016-5085(20)30448-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
- Recalcati S (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, Mar 26. doi: 10.1111/jdv.16387.
- Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R (2020). A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis. *J Am Acad Dermatol*, Apr 10;S0190-9622(20)30558-2. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.018.
- International Federation of Pediatric Monday Case (2020). Acute acro-riosehemia in the child at the time of COVID-19. <https://www.fip->
- [ifp.org/wp-](https://www.fip-)content/uploads/2020/04/acroische mia-ENG.pdf (Accessed on April 15, 2020).
- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al (2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*, Mar 19;e204326. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
- Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al (2020). Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, Apr 2;ciaa243. doi: 10.1093/cid/ciaa243.
- Xie Y, Wang X, Yang P, et al (2020). COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology:Cardiothoracic Imaging*. Mar 16 2020<https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer, et al (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with. *Thromb Res*, Apr 10 doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*; 395:1033.
- World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19--24-february-2020> (Accessed on February 26, 2020).

Klinik Yaklaşım: Solunum Sistemi

Öğr. Gör. Aslıhan Gürün Kaya, Prof. Dr. Akın Kaya

Çin'in Wuhan kentinde 2019'un sonlarında ortaya çıkan ve Dünya sağlık örgütü tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılan virüs dünya çapında hızla yayılarak pandemiye neden olmuştur. COVID-19 (Corona virus disease 2019) olarak adlandırılan hastalık kimi kişide asemptomatik ya da hafif bulgular ile seyrederken, olguların yaklaşık % 20'sinde hastane yatışı gerektiren ağır hastalık bulguları görülmüştür. COVID-19'un morbidite ve mortalitesi ise en çok akut viral pnömoniler ve bununla ilişkili olarak ağır solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır.

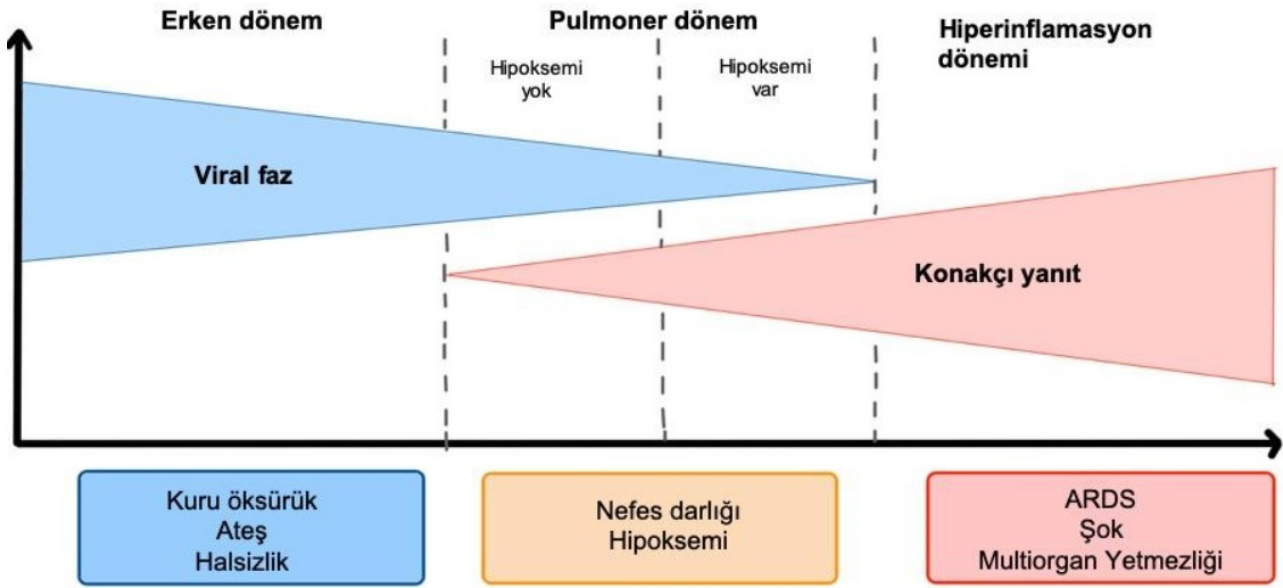
SARS-CoV-2 sıklıkla damlacık ya da temas ile bulaştıktan sonra, primer viral replikasyonun öncelikle nazofarenks gibi üst solunum yollarının mukozal epitelinde meydana geldiği, daha sonra ise sıklıkla alt solunum yollarında replikasyonun devam ettiği kabul edilmektedir. Hücrelere giriş için anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE-2) kullanan SARS-CoV-2 virüsüne, ACE-2 düzeyinin fazla olduğu nazal mukoza, bronşlar ve akciğer parankimi daha duyarlıdır. Bu nedenle solunum sistemi, hastalıktan sıklıkla etkilenmektedir. Akciğer dokusunda büyük ölçüde makroafaj ve granülositlerin aracılık ettiği inflamasyon hastalık seyrinde solunum bozukluklarının da esas nedenidir.

1. COVID-19'DA SOLUNUM SİSTEMİ GENEL KLİNİK SEYRİ

Semptomlar, virüse maruziyet sonrası 2 gün ile 2 hafta arasında ortaya çıkabilmektedir. Ancak olguların çoğunda bu süre dört ile beş gün arasındadır. Sıklığı kesin olarak bilinmiyor olsa da, asemptomatik seyreden enfekte kişiler bildirilmektedir. Hastalığın ilk bulguları genellikle kuru öksürük ve ateş olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaklaşık 5-7 gün sonra akciğer fonksiyonları bozularak nefes darlığı ortaya çıkar. Bununla birlikte ek hastalıkları olan, daha düşkün kişilerde nefes darlığı daha erken ortaya çıkabilir. Genç, komorbiditesi olmayan kişilerde ise nefes darlığının ortaya çıkma süresi uzayabilir. Akciğerdeki inflamasyona sekonder olarak, gaz değişiminde bozulma ile oksijenizasyon bozulur, hipoksemi ortaya çıkar. Bu noktadan sonra

solunum fonksiyonlarında hızlı bir bozulma ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, hipokseminin başladığı dönemde (Oksijen saturasyonu; $SpO_2 < \% 93$) ilk tedavi yaklaşımı oksijen tedavisi olmalıdır. Ancak bazı hastalarda erken dönemde oksijen tedavisine rağmen solunum yetmezliği gelişebilir. Bu hastalarda bir sonraki aşama non-invaziv ventilasyon (NIV) ya da yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi (HFNO) olmaktadır. NIV ya da HFNO tedavisi ile çoğunlukla parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2)/inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2) değerinde hızlı bir düzelme izlenir. Buna rağmen kimi hastalarda klinik bozulma devam edebilmekte ve hastanın invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun zaman içerisinde solunum sistemi üzerinde seyri Resim 1'de gösterilmiştir.

Resim 1. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun zaman içerisinde solunum sistemi üzerinde seyri



2. SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOMLARI

COVID-19'un başlıca solunum sistemi semptomları öksürük, nefes darlığı, balgam ve göğüs ağrısı olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ancak bu semptomların sadece COVID-19'a

spesifik olmadığı, diğer viral/bakteriyel enfeksiyonlar veya kronik akciğer hastalıklarının alevlenmeleri gibi tablolarla da ilişkili olabileceği unutulmamalıdır. COVID-19 hastalarında yapılmış bazı çalışmalarda semptomların görülme oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. COVID-19 tanılı hastalarda solunumsal sistemi bulgularının görülme oranları

Yazar	Çalışmadaki olgu sayısı	Ateş	Öksürük	Nefes darlığı	Balgam	Göğüs ağrısı	Hemoptizi
Wang ve ark	138	%98,6	%59,4	%31,2	%26,8		
Chen ve ark	99	%83	%82	%31		%2	
Xiao-Wei Xu ve ark	62	%77	%81	%2	%56		%2
Tian ve ark	262	%82,1	%45,8	%6,9			
Guan ve ark	1099	+43,8	%67,8	%18,7	%33,7		%0,9
Chen ve ark	249	%87,1	%36,5	%7,6			
Zhu ve ark	3062	%80,4	%63,1	%33,9	%41,8	%35,7	

2.1. Öksürük

Şu ana kadar yayınlanan hasta serileri incelendiğinde öksürük, ateşten sonra görülen en sık semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Olguların yaklaşık % 36 - 65,7'sinde ortaya çıkmakla birlikte, hafif seyirli hastalık tablosu olan hastalarda daha sık görülmektedir.

2.2. Nefes Darlığı

Nefes darlığı, özellikle orta-ağır şiddette hastalık tablosunda ortaya çıkan bir semptomdur. Toplam

30 çalışma ve 53000 COVID-19 hastasının değerlendirildiği Zhao ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde ağır hastalık bulunan grupta nefes darlığının görülme oranı % 44,2 olarak bulunmuşken, bu oran ağır hastalığı olmayan vaka grubunda %5,7'dir. Ancak eşlik eden pulmoner ya da kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde, hafif şiddetteki hastalık durumunda da nefes darlığının ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

2.3. Balgam

Balgam, COVID-19'da görülebilen solunum yolu semptomları arasındadır. Otuzsekiz çalışmadan, 3062 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, tüm hastaların %41,8'inde balgam semptomunun görüldüğü bildirilmiştir. Wuhan'da yapılan 138 COVID-19 pnömonisi gelişmiş hastanın dahil edildiği bir çalışmada ise hastaların % 27'sinde balgam tespit edilmiştir.

2.4. Göğüs ağrısı

Hastalarda, özellikle nefes alıp vermek ile ortaya çıkan plöretik vasıfta göğüs ağrısı görülebilmektedir. Plevrayı da etkileyen inflamasyonun sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Yayınlanan serilerde tüm hastalarda görülme oranı yaklaşık % 5 civarındadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kardiyovasküler sistemin de etkilenenebileceği bilindiğinden, göğüs ağrısı varlığında olası kardiyak patolojiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

2.5. Hemoptizi

Daha önceki MERS/SARS gibi diğer coronavirus enfeksiyonlarında bildirilmemiş olan hemoptizi, COVID-19 olgularında nadir olarak bildirilmiş olup, görülme oranı yayınlarda % 1-5 aralığındadır. Hemoptizi primer olarak COVID-19'un pulmoner tutulumu ile ilişkili olabileceği gibi, hastalığa ikincil gelişebilen pulmoner tromboemboli gibi süreçlerin de bulgusu olabileceği akılda tutulmalıdır.

3. SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARININ ŞİDDETİ

Solunum sistemi bulguları farklı klinik şiddetlerde ortaya çıkabilmektedir. İleri, yaş, immünsupresyon varlığı, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, kronik pulmoner hastalıklar, kronik renal hastalıklar, karaciğer hastalıkları, maligniteler ve ağır obezite varlığı ağır COVID-19 için risk oluşturabilir.

Çin hastalık kontrol ve önleme merkezinin raporunda 44500 doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonunun %81'i hafif hastalık bulguları (hafif pnömoni veya pnömoni olmadığı durumlar), %14'ünde hipoksemi, nefes darlığı, akciğer radyolojisinde %50'den fazla tutulum olması gibi

bulguları olan ileri hastalık bulguları, % 5'inde ise solunum yetmezliği, şok, multiorgan yetmezliği gibi kritik hastalık bulguları olduğu belirtilmiştir.

3.1. Komplike olmayan hafif hastalık

Hastalarda genellikle üst solunum yolu enfeksiyon bulguları mevcuttur. Ateş, kuru vasıfta öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon bulguları görülebilir. Genellikle nefes darlığı eşlik etmez.

3.2. Orta şiddette pnömoni

Ağır pnömoni bulguları olmaksızın, öksürük ve nefes darlığı görülebilmektedir. Çocuklarda takipne orta dereceli pnömonide de ortaya çıkabilmektedir.

3.3. Ağır şiddette pnömoni

Hastalarda ileri derecede nefes darlığı, solunum sıkıntısı, takipne (>30/dak) ve hipoksemi (oda havasında $SpO_2 < \%90$) mevcuttur. Klinik ve radyolojik bulgulara göre bu hastalar akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis ve septik şok açısından değerlendirilmelidir.

3.4. Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS)

ARDS varlığı klinik ve solunumsal parametrelere göre değerlendirilir. Akut gelişen solunum sıkıntısı ile birlikte kardiyojenik ödem ile açıklanamayan akciğer radyolojisinde iki taraflı infiltrasyonlar varlığında ARDS tanısı düşünülmelidir. Ağırlığı hipokseminin derecesine göre yapılır.

- Hafif ARDS: PEEP 5 cm H₂O altında 200 mmHg $<PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg
- Orta ARDS: PEEP 5 cm H₂O altında 100 mmHg $<PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg
- Ağır ARDS: PEEP 5 cm H₂O altında $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg

PaO_2 değerine ulaşamadığı durumlarda $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ mmHg olması ile de ARDS tanısı düşünülebilir.

COVID-19 komplikasyonu olarak ortaya çıkan ARDS tablosunda her ne kadar Berlin kriterleri tanımı karşılanıyor olsa da, bu hastaların bir kısmında ağır hipoksemiye rağmen akciğer mekaniklerinin korunması önemli bir farklılık oluşturmaktadır. Bu hastalarda, solunum sistemi kompliyansı genellikle

50 ml/cmH₂O üzerindedir. Bu hastalarda hipokseminin nedeninin pulmoner kan akımının bozulması ve hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonun ortadan kalkması sonucu ventilasyon/perfüzyon dengesinin bozulması sonucu olabileceği düşünülmektedir. Azalmış pulmoner kompliyans ile seyreden ağır ARDS bulguları olan hastalarda ise klinik standart ağır ARDS bulguları ile benzerlik gösterir ve tedavi de bu doğrultuda yapılır.

4. SOLUNUM SİSTEMİ TUTULUMU PATOLOJİK BULGULAR

COVID-19 olgularının solunum sistemi patolojik incelemelerinde lenfositlerin baskın olduğu interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar görülebilmektedir. Ayrıca viral hücresel değişikliklere işaret eden, alveoler boşluklarda belirgin nükleoller ile karakterize, atipik genişlemiş pnömositlere sahip çok çekirdekli sinsityal hücreler izlenebilmektedir. Bu bulgular SARS ve MERS enfeksiyonunda görülen bulgularla benzemektedir. Ancak SARS ve MERS olgularından farklı olarak, COVID-19 olgularında masif mukus sekresyonları izlenmiştir.

Literatürdeki SARS-CoV-2 enfeksiyonuna dair patolojik bulguların belirtildiği ilk olgunun verileri, hücresel fibromiksoid eksuda birikiminin olduğu bilateral diffüz alveoler hasar olduğunu göstermiştir. Sağ akciğerde ARDS'yi düşündüren deskuame pnömositler ve hyalin membran formasyonu, sol akciğerde ise hyalin membran formasyonunun eşlik ettiği ödem bulguları izlenmiştir.

5. SOLUNUM SİSTEMİ RADYOLOJİK BULGULAR

Akciğer grafisi erken dönemde ya da hafif şiddetteki hastalıkta normal olabilmektedir. Akciğer grafisinde en sık saptanan bulgu ise genellikle alt zon hakimiyeti olan periferik, bilateral, hava bronkogramı içeren opasitelerdir. Akciğer grafisinde saptanabilen opasiteler sıklıkla konsolide alanlara işaret eder. Buzlu cam alanları ise akciğer grafisinde nadiren tespit edilir.

Akciğer tomografisinin duyarlılığı ise akciğer grafisine göre oldukça yüksektir. Akciğer tomografisinde sıklıkla, buzlu cam opasiteleri, interlobüler ve intralobüler kalınlaşmaların olduğu kaldırım taşı görünümü, hava bronkogramı içeren konsolidasyon alanları ve traksiyon bronşektazileri sık saptanan bulgulardandır. Buzlu cam alanları ve konsolide alanlar sıklıkla bilateral olup, periferik ve bazal bölgeler ağırlıklıdır.

Akciğer ultrasonunun, özellikle yoğun bakım ünitesinde takibi gereken COVID-19 hastalarında kullanımı önerilmektedir. Akciğer ultrasonunda kalınlaşmış interlobüler septalara işaret eden artmış B çizgileri, düzensiz kalınlaşmış plevra, konsolide alanlara işaret eden dinamik ve statik hava bronkogramlarına işaret eden doku benzeri görünüm saptanabilir. Hastalığın iyileşme süresince A çizgilerinin ortaya çıkışı görülebilmektedir.

6. COVID-19 ve PULMONER TROMBOEMBOLİZM

COVID-19 tanısı alan hastalarda artmış inflamasyon, hipoksemi, immobilizasyon ve artmış intravasküler koagülasyon hem arteriyel hem venöz sistemde trombozlara neden olabilmektedir. Klok ve arkadaşlarının yoğun bakımda COVID-19 pnömonisi tanısıyla takip edilen 184 hastanın dahil edildiği çalışmalarında hastaların venöz tromboembolizm profilaksisine rağmen %31'inde trombotik komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir. COVID-19 tanısı ile tedavi alan hastalarda, takipte ortaya çıkabilecek nefes darlığı, göğüs ağrısı, hipoksemi, hemodinamik değişiklikler veya hemoptizi gibi semptomlar varlığında pulmoner tromboembolizm açısından hasta değerlendirilmeli ve ileri tetkik düşünülmelidir.

7. KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA COVID-19

Eşlik eden komorbid hastalık varlığının, hem SARS-CoV-2 ile enfekte olma hem de hastalığın şiddetinin artması için kolaylaştırıcı faktör olduğu bilinmektedir. En belirgin semptomlarının solunum sistemi üzerinde görüldüğü bilinen COVID-19'da da altta yatan kronik akciğer hastalığı varlığı hastalığın şiddetinin artmasına,

prognozun kötüleşmesine neden olabilir. Bunun yanında, COVID-19 bulgularının, kronik akciğer hastalığının alevlenmesi bulguları ile karışabileceği unutulmamalıdır.

7.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve COVID-19

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) akciğerde havayolu fonksiyonlarının geri dönüşümsüz olarak bozulduğu, lokal/sistemik inflamatuvar yanıtın bozulduğu, artmış mukus üretiminin olduğu, akciğerde yapısal hasara neden olan morbidite ve mortalitesi yüksek kronik bir akciğer hastalığıdır. KOAH'lı hastalarda toplum kökenli pnömonilerin de mortalitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Ayrıca SARS-CoV-2 virüsünün hücre içine girişini kolaylaştıran ACE-2 düzeyinin KOAH'lı hastalarda artmış olduğu bildirilmiştir. Mevcut kolaylaştırıcı faktörler nedeniyle COVID-19 gelişme riski KOAH hastalarında artmakta ve hastalık şiddeti ağır olarak seyretmektedir. Ayrıca bu hastalarda KOAH alevlenmeleri sırasında görülebilen öksürük, nefes darlığında artış, genel durum bozukluğu, hipoksemi, COVID-19'unda semptomları arasındadır ve ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. KOAH ve COVID-19 ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, eşlik eden KOAH varlığının ağır COVID-19 için 5 kattan fazla risk oluşturduğu saptanmıştır. Bu nedenle KOAH tanılı hastalarda SARS-CoV-2'ye potansiyel maruziyeti en aza indirmek için kısıtlayıcı tüm önlemler alınmalıdır. Ayrıca enfeksiyondan şüphelenilen KOAH hastaları yakın takip edilmelidir.

7.2 Astım ve COVID-19

Astım varlığının, COVID-19 riski ile ilişkisinin değerlendirildiği yeterli veri olmamakla birlikte, viral ve bakteriyel enfeksiyonların astım atağını tetikleyebileceği unutulmamalıdır. Astım atağında ortaya çıkabilen nefes darlığı, öksürük şikayetlerinin, COVID-19 kliniği ile benzer tablolar oluşturabileceği için akılda tutularak, ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

7.3 İnterstisyel Akciğer Hastalığı ve COVID-19

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde

değişik derecelerde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozuklukla seyreden hastalıklardır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu da akciğer parankimde çeşitli derecelerde inflamasyona yol açmaktadır. Genellikle İAH tedavisinde kullanılan steroid ve diğer immünsüpresif ajanlar, enfeksiyonların gelişimi için de kolaylaştırıcı faktör olmaktadır. Hastalar yeni gelişimli nefes darlığı, öksürük gibi semptomlar açısından mutlaka sorgulanmalıdır. İAH alevlenmelerinde ortaya çıkan semptomlar ve radyolojik bulgular, COVID-19 kliniği ve radyolojisi ile de benzerliği nedeniyle özellikle PCR negatif hastalarda ayırıcı tanıda zorluğa neden olabilmektedir.

İngiliz Toraks Cemiyetinin Mart 2020 tarihinde yayınladığı önerilere göre; İAH tanısı ile takipli hastalar, enfeksiyon semptomları ortaya çıkana kadar mevcut tedavilerine devam etmelidir. Ancak hastalara, hastalığı kontrol altında tutabilecek en düşük dozda tedavi planlanmalıdır. Klinik bozulma ortaya çıkarsa veya alt solunum yolu enfeksiyon bulguları gelişirse COVID için tetkik/televi edilirken, erkenden geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Hastaneye yatması gereken hastalarda enfeksiyon süresince ve iyileştikten sonraki 2 hafta süresince (veya hasta tolere edebiliyor ise daha uzun) immünsüpresif tedaviye ara verilir.

İdiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) tanısı ile takipli hastaların kullanmakta olduğu antifibrotik tedavilerin, COVID-19 için ek risk oluşturmadığı bilinmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanan IPF tanılı hastaların, antifibrotik tedavilerine 4-8 hafta süre ile ara verilebilir.

Sonuç olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve bu konudaki bilgi sürekli güncellenmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun Solunum sistemi üzerinde, daha önce görülen coronavirüs ve diğer viral enfeksiyon etkenleriyle benzer etkileri var olsa da, beklenenden farklı klinik bulguları olduğu da görülmektedir. Yapılan araştırmalar doğrultusunda virüsün ve oluşturduğu hastalığın daha yakından tanınmasıyla, tanı ve tedavide gelişmeler sağlanması, morbidite ve mortalitede azalmaların elde edilmesi umut edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update.(2020) *Front Med.* 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.
- Rothan HA, Byraredy SN (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J.Autoimmun.*109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- Chen J, Qi T, Liu L et al (2020). Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*, 80(5), e1-e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.004
- Guan W J, Ni Z Y, Hu Y et al. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM*. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- Jin Y, Yang H, Ji W et al. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12(4). doi:10.3390/v12040372
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* doi:10.7326/M20-0504
- Wang D, Hu B, Hu C et al. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Tian S, Hu N, Lou J, et al. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*, 80(4), 401-406. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.018
- British Thoracic Society Advice for Managing Interstitial Lung Disease Patients during COVID-19 pandemic. 23/3/2020. <https://www.brit-thoracic.org.uk/media/455101/bts-management-advice-for-ild-patients-v10-23-march-2020.pdf>
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A et al. (2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Chen N, Zhou M, Dong X et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A et al. (2020). An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol*, 75(5), 323-325. doi:10.1016/j.crad.2020.03.003
- Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C et al. (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res*, 190, 58-59. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.011
- Cinkooglu A, Bayraktaroglu S, Savas R. (2020). Lung Changes on Chest CT During 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Eur J Breast Health*, 16(2), 89-90. doi:10.5152/ejbh.2020.010420
- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. (2020). COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*, 24(1), 154. doi:10.1186/s13054-020-02880-z
- Halacli B, Kaya A, Topeli A. (2020). Critically-ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci*. doi:10.3906/sag-2004-122
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Li K, Wu J, Wu F., et al. (2020). The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* doi:10.1097/RLI.0000000000000672
- Peng QY, Wang XT, Zhang LN., et al. (2020). Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Medicine*. doi:10.1007/s00134-020-05996-6
- Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. (2020). Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(14), 411-415. doi:10.15585/mmwr.mm6914e1
- Wu Z, McGoogan JM (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.2648
- Wong HYF., Lam HYS, Fong AH, et al (2019). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*, 201160. doi:10.1148/radiol.2020201160
- Xu Z, Shi L, Wang Y (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome (vol 8, pg 420, 2020). *Lancet Resp Med*, 8(4), E26-E26. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000522760200015
- Yang, W., Cao, Q., Qin, L., et al (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19):A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*, 80(4), 388-393. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.016
- Zhu, J., Ji, P., Pang, J., et al. (2020). Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol*. doi:10.1002/jmv.25884

Klinik Yaklaşım: Nörolojik Sistem

Doç. Dr. Mine Hayriye Sorgun

COVID-19 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'de tanımlanmıştır ve hızlı bir şekilde tüm dünyaya yayılmıştır. Ardından Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (1). Nörolojik tutulum ana problem olmamakla beraber COVID-19 hastalarında gelişen nörolojik semptomlar ve komplikasyonlar da bildirilmeye başlamıştır.

1. COVID-19 HASTALARINDA NÖROLOJİK SEMPTOMLARA VE KOMPLİKASYONLARA YOL AÇABİLECEK MEKANİZMALAR

COVID-19, çoklu organ disfonksiyonu, yaygın damar içi trombozu ve sepsis ile sonuçlanabilecek ciddi bir klinik tabloya yol açabilmektedir. Bu nedenle hastalar, potansiyel olarak nörolojik komplikasyonlar açısından risk altında bulunmaktadır.

Anjiotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2), SARS-CoV-2 için fonksiyonel reseptör olarak tanımlanmaktadır ve konak hücrelerine bu şekilde ulaşmaktadır. Bu enzim reseptörü, en fazla akciğer tip 2 alveollerinde yer almaktadır. Bununla birlikte, glial hücrelerin ve nöronlarında dahil olduğu birçok hücre tarafından da eksprese edilmektedir. ACE2'nin ekspresyonu ve dağılımı bize SARS-CoV-2'nin doğrudan veya dolaylı mekanizmalar yoluyla nörolojik tutulumu neden olabileceğini düşündürmektedir (2-5). Özellikle ACE2 reseptörü sayesinde SARS-CoV-2'nin etmoid kemiğin kripriform laminasından geçerek olfaktor sinir aracılığı ile transnöronal ulaşımının gerçekleşebileceğinden bahsedilmektedir (2).

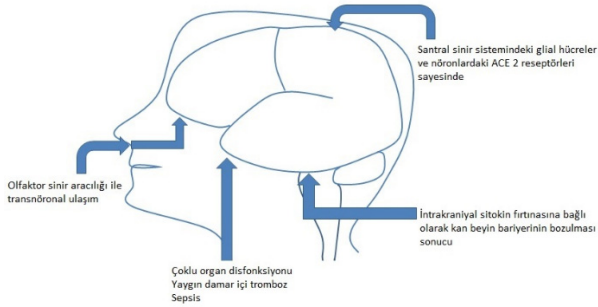
COVID-19'lu hastalarda kas semptomları da bildirilmektedir (6). Bu hastalarda, kreatin kinaz seviyelerinin yüksek bulunması iskelet kası hasarının göstergesi olabilir. ACE2'nin

ekspresyonu kas hücreleri tarafından da yapılmaktadır. Aynı reseptörü kullanan SARS-CoV'de de iskelet kasındaki yaralanmanın ACE2 ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (7). Ama post-mortem incelemelerde iskelet kasında saptanmamıştır (8). Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne bağlanarak iskelet kası hücrelerini etkileyip etkilemediği araştırılmalıdır. Enfeksiyon aracılı immun yanıtın ve artmış proinflamatuvar sitokinlerin de iskelet kası hasarına neden olabileceği düşünülmektedir.

COVID-19 ile ilişkili akut hemorajik nekrozitan ensefalopati olgusu Poyiadji ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (5). Akut nekrozitan ensefalopati, influenza ve diğer viral enfeksiyonlara bağlı görülen nadir bir komplikasyondur. İntrakraniyal sitokin fırtınasına bağlı olarak kan beyin bariyerinin bozulması sonucu meydana gelmektedir (9). COVID-19'un şiddetli geçtiği sub-gruplarda da sitokin fırtınası sendromuna ait olabilecek kanıtlar artmaktadır (10). Sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik (sHLH), hipersitokinemi ile karakterize, az bilinen, hiperinflamatuvar bir sendromdur ve multiorgan yetmezliğine yol açarak fulminan seyredebilir. Yetişkinlerde sHLH en sık viral enfeksiyonlarla tetiklenir ve sepsis vakalarının % 3.7-4.3'ünde görülür (11,12). sHLH'nin temel özellikleri aralıksız ateş, sitopeni ve hiperferritinemidir. Akciğer tutulumu hastaların yaklaşık % 50'sinde

görülür (13). Artmış interlökin (IL)-2, IL-7, granülosit koloni uyarıcı faktör, interferon- γ indüklenebilir protein 10, monosit kemoatraktan protein 1, makrofaj enflamatuar protein 1- α ve ve tümör nekroz faktörü- α ile karakterize edilen sHLH'yi andıran sitokin profili, şiddetli COVID-19 ile de ilişkili bulunmuştur (14). Ruan ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada, 150 onaylı COVID-19 olgusunda fatalitenin belirleyicisi olarak yüksek ferritin ve IL-6 tespit edilmiştir. Mortalitenin de viral hiperinflamasyona bağlı olabileceği öne sürülmüştür (15).

COVID-19 hastalarında görülen nörolojik semptomlara ve komplikasyonlara yol açabilecek mekanizmalar Resim 1'de verilmiştir.



Resim 1. COVID-19 hastalarında nörolojik semptomlara ve komplikasyonlara yol açabilecek mekanizmalar

2. COVID-19 HASTALARINDA NÖROLOJİK SEMPTOMLAR VE BULGULAR

COVID-19'lu yatan hastaların detaylı nörolojik belirtileri, ilk olarak Mao ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 16 Ocak 2020 - 19 Şubat 2020 tarihleri arasında Wuhan'daki Huazhong Üniversite Hastanesi'nde laboratuvar onaylı COVID-19 tanısı olan 214 hastanın (yaş ortalaması $\pm$ SD 52.7 $\pm$ 15.5, kadın 127 [% 59.3]) verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Yetmiş sekiz hastada (% 36.4) nörolojik tutulum veya semptom görülmüştür. Bu hastaların 53 (% 24.8)'ünde santral sinir sistemi semptomu veya tutulumu (baş dönmesi; 36 [% 16.8], baş ağrısı 28 [% 13.1], bilinç bozukluğu 16 [% 7.5], akut serebrovasküler hastalık 6 [% 2.8], ataksi 1 [% 0.5], epilepsi 1 [% 0.5]), 19 (% 8.9)'unda periferik sinir sistemi tutulumu (hipoguzi; 12 [% 5.6], hiposmi 11

[% 5.1], hipopsi 3 [% 1.4], nöralji 5 [% 2.3]) ve 23 (% 10.7)'ünde ise kas tutulumu görülmüştür (6).

Baş dönmesi (36 [% 16.8]) ve baş ağrısı (28 [% 13.1]) en sık görülen santral sinir sistemi semptomu iken, hipoguzi (12 [% 5.6]) ve hipozmi (11 [% 5.1]) en sık görülen periferik sinir sistemi semptomu olarak bildirilmiştir. DSÖ tanı kriterlerine göre 88 (% 41.1) hasta şiddetli olarak sınıflandırılmıştır ve santral sinir sistemi semptomları şiddetli olgularda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (40 [% 45.5] ve 38 [% 30.2], $p < 0.05$) (16). Akut serebrovasküler hastalık (şiddetli olgularda 5 [% 5.7], (4 iskemik inme ve 1 serebral kanama) ve şiddetli olmayan olgularda 1 [% 0.8], 1 iskemik inme, $p < 0.05$), bilinç bozukluğu (şiddetli hastalarda 13 [% 14.8] ve şiddetli olmayan hastalarda 3 [% 2.4], $p < 0.001$) ve kas tutulumu (şiddetli olgularda 17 [% 19.3] ve şiddetli olmayan olgularda 6 [% 4.8], $P < 0.001$) şiddetli olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla görülmüştür (6).

Santral sinir sistemi semptomları olan hastaların, santral sinir sistemi semptomları olmayanlar ile karşılaştırıldığında lenfosit ve trombosit sayıları daha düşük iken, kan üre azot düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte santral sinir sistemi semptomları olan şiddetli hastalarda, santral sinir sistemi semptomları olmayan şiddetli hastalara kıyasla benzer şekilde lenfosit, trombosit değerleri daha düşük ve kan üre azot düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Şiddetli olmayan grupta ise santral sinir sistemi semptomları olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (6).

Periferik sinir sistemi semptomu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulgularında anlamlı bir fark olmamakla birlikte, şiddetli ve şiddetli olmayan alt gruplarda da laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (6).

Kas hasarı olan hastalarda nötrofil sayıları, C reaktif protein ve D-dimer değerleri daha yüksek iken, lenfosit sayıları daha düşük bulunmuştur. Bu laboratuvar değerlerinin, artmış inflamatuvar yanıt ve yaygın damar içi pıhtılaşma sonucu olduğu düşünülmüştür. Ek olarak, kas yaralanması olan hastalarda karaciğer (laktat dehidrojenaz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz

seviyelerinde artma) ve böbreğin (kan üre azotu ve kreatinin seviyelerinde artma) daha ön planda olduğu çoklu organ hasarı olduğu görülmüştür. Şiddetli grup incelendiğinde iskelet kası hasarı olan hastalarda artmış inflamatuvar yanıt (azalmış lenfosit sayısı ve artmış C reaktif protein seviyeleri) ile beraber karaciğer (artmış laktat dehidrojenaz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyeleri), böbrek (artmış kreatinin seviyeleri) ve iskelet kası hasarı (artmış kreatinin kinaz seviyeleri) artmış bulunmuştur. Şiddetli olmayan grupta ise iskelet kası hasarı olan hastalarda iskelet kası hasarı olmayanlara kıyasla sadece daha yüksek C-reaktif protein ve kreatinin kinaz seviyeleri görülmüştür. Yüksek kreatin kinaz seviyelerinin iskelet kası hasarından kaynaklandığını düşünülmüştür (6).

Poyiadji ve arkadaşları tarafından COVID-19 ile ilişkili akut hemorajik nekrozitan ensefalopati olgusu bildirilmiştir. Üç gündür ateş, öksürük ve bilinç bulanıklığı tespit edilen hastada nazofarengeal sürüntü örneği alınmıştır ve real time PCR kullanılarak COVID-19 tanısı konulmuştur. Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği alınmıştır. Bakteriyel ve diğer viral etiyolojiler (herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, varisella zoster virus, batı Nil virusu) dışlanmıştır. Çekilen kontrastsız kranial BT'de bilateral medial talamuslarda hipodansite görülmüştür. BT angiografi ve venografi normal bulunmuştur. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilateral medial temporal loblar, talamuslar ve subinsular bölgede hemorajik transformasyon gösteren hiperintens lezyonlar görülmüştür. Hastaya intravenöz immunglobulin tedavisi verilmiştir (5).

COVID-19 ile ilişkili olabilecek ilk Guillian-Barré sendromu da Zhao ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Altmış bir yaşındaki kadın hastada, bir gün içinde akut gelişen bacaklarda güçsüzlük ve ciddi halsizlik şikayeti varmış. Hastanın ilk nörolojik muayenesinde bilateral alt ekstremitelerde kas gücü 4/5 ve arefleksi tespit edilmiştir. Hastanın rutin laboratuvar tetkiklerinde lenfopeni ve trombositopeni görülmüştür. BOS incelemesinde ise normal hücre sayısı ve artmış protein bulunmuştur. Yapılan sinir iletim çalışmalarında da demyelinizan polinöropati tespit

edilmiştir. Guillian-Barré sendromu tanısı ile hastaya intravenöz immunglobulin tedavisi başlanmıştır. Hastanın takibinin 8. gününde kuru öksürük ve 38.2 °C ateşi olması üzerine çekilen toraks BT'sinde bilateral akciğerlerde buzlu cam dansitesi görülmüştür. Ardından alınan nazofarengeal sürüntü örneği alınmıştır ve real time PCR kullanılarak COVID-19 tanısı konulmuştur. İlk başvuruda bulunan lenfopeni ve trombositopeninin COVID-19'a bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle COVID-19 ile ilişkili Guillian-Barré sendromunun klasik postinfeksiyöz paternin aksine parainfeksiyöz bir patern sergilediği öne sürülmüştür (17).

COVID-19 tanısı olan hastalarda görülen nörolojik semptomlar ve bildirilmiş olan nörolojik hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. COVID-19 Hastalarında Nörolojik Semptomlar ve Hastalıklar

	Nörolojik semptomlar	Nörolojik hastalıklar
Santral sinir sistemi	Baş dönmesi Baş ağrısı Bilinç bozukluğu Ataksi Nöbet	Akut serebrovasküler hastalık - İskemik inme - Serebral kanama Epilepsi Akut hemorajik nekrozitan ensefalopati
Periferik sinir sistemi	Hipoguzi Hiposmi Hipopsi Nöralji	Guillian-Barré sendromu
Kas	Myalji	

3. NÖROLOJİK SEMPTOMLARI VE BULGULARI OLAN COVID-19 HASTALARINDA TANI VE TEDAVİ

COVID-19 hastalarında nörolojik semptom ve bulgular geliştiği zaman, COVID-19 tanısında yapılan rutin tetkiklerin yanında varolan semptom ve bulgulara yönelik de uygun tetkiklerin yapılması sağlanmalıdır. COVID-19 ile ilişkili akut hemorajik nekrozitan ensefalopati olgusunun kranial görüntüleme ve BOS bulguları Poyiadji ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (5). Zhao ve arkadaşları da COVID-19 ile ilişkili olabilecek ilk Guillian-Barré sendromlu hastanın sinir iletim

çalışmalarını ve BOS inceleme sonuçlarını raporlamışlardır (17). Her iki olgunun tedavisinde de intravenöz immunglobulin kullanılmıştır. Hastalarda görülen bilinç bulanıklığı, non-konvülfiz status epileptikus açısından da mutlaka değerlendirilmelidir. Bu konuda elektroensefalografi (EEG) bize yol gösterici olacaktır. Nöbet şüphesi olan veya nöbet geçiren hastalarda EEG yapılarak, tanının doğrulanması, nöbet tipinin belirlenmesi ve uygun antiepileptik tedavinin seçilmesi sağlanmalıdır. Son dönemde bildirilen nörolojik semptomlar ve hastalıklar göz önüne alındığında nörolojik şikayetleri ve bulguları olan hastalarda gerekli tetkiklerin tamamlanarak değerlendirilmesi ve uygun tedavinin başlanması gerekmektedir (18).

Sonuç olarak; COVID-19, solunum sistemini enfekte edebildiği gibi santral ve periferik sinir sistemi ile beraber iskelet kaslarını da etkileyerek nörolojik semptom ve bulgulara yol açabilmektedir. COVID-19 tanısı ile takip edilen hastalarda nörolojik semptom ve bulgular gelişebileceği gibi, bazen de hastanın başvurusu sırasında ön planda olan şikayetinin sinir sistemine ait olabileceği bildirilmiştir.

COVID-19'lu hastaların takibi sırasında nörolojik belirtilere dikkat etmek gerekmektedir. Ayrıca ilk veya ön planda olan semptomun nörolojik olabileceği de akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. for the China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020) Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* doi:10.1056/NEJMoa2002032
2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U et al. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.*, 11: 995-998.
3. Netland J, Meyerholz DK, Moore S et al. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of Virology*, 82 (15) 7264-7275.
4. Filatov A, Sharma P, Hindi F et al. (2020). Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 12(3): e7352. doi:10.7759/cureus.7352
5. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D et al. (2020). COVID-19 associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*, 31:201187.doi: 10.1148/radiol.2020201187.
6. Mao L, Wang M, Chen S et al. (2020). Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol.* doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
7. Cabello-Verrugio C, Morales MG, Rivera JC et al. (2015). Renin-Angiotensin System: An Old Player with Novel Functions in Skeletal Muscle. *Med Res Rev*, 35:437-63. doi:10.1002/med.21343
8. Ding Y, He L, Zhang Q et al. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*, 203:622-30. doi:10.1002/path.1560
9. Rossi A. (2008). Imaging of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroimaging Clinics*, 18(1):149-161.
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, pii: S0140-6736(20)30628-0. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
11. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A et al. (2014). Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*, 383: 1503-16.
12. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. (2019). Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol*, 10: 55.
13. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, et al. (2016). Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*, 149: 1294-301.
14. Huang C, Wang Y, Li X et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395: 497-506.
15. Ruan Q, Yang K, Wang W et al. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
16. WHO. (2020) Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. (accessed February 5, 2020) [https://www.who.int/internal-publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internal-publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
17. Zhao H, Shen D, Zhou H et al. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurology*. Published Online April 1, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
18. Öztürk Ş. (2020). COVID-19 ve Nöroloji. *Türk J Neurol*. Published Online April 11, 2020. DOI:10.4274/tnd.galenos.2020.73384

Klinik Yaklaşım: Kardiyovasküler Sistem

Öğr. Gör. İrem Müge Akbulut, Doç. Dr. Başar Candemir

Çok yakın bir süreye kadar, hakkında çok fazla klinik bilginin bulunmadığı COVID-19 pandemisi ile beraber tüm dünyada klinisyenler, hastalığın kardiyovasküler sistem ve kardiyovasküler terapiler üzerine etkileri yanında, çeşitli küçük ölçekli yayınlar sonrasında, önemli çekince ve yeni bulgularla karşılaşmış olup, bu konular 4 temel başlık altında toplanabilir:

- Bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ve/veya hastalığı olanlarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu
- SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı kardiyovasküler komplikasyonlar
- SARS-CoV-2 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı kardiyovasküler yan etkiler
- Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımına dair çekinceler

Bu derlemede mevcut bilgiler ışığında bu konular özetlenecektir.

1. BİLİLEN KARDİOVASKÜLER RİSK FAKTÖRÜ VE/VEYA HASTALIĞI OLANLARDA SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU

SARS-CoV-2 ile enfekte semptomatik hastaların %81'inde hafif enfeksiyon tablosu izlenirken, %14 hastada şiddetli hastalık, %5 hastada ise kritik hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır (1). Enfekte bir bireyde, enfeksiyonun şiddetini belirleyen en önemli unsurlar; hastanın yaşı ve eşlik eden ko-morbiditeleridir. Şiddetli hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunan ko-morbiditeler sırasıyla;

- Kardiyovasküler hastalık (%10.5)
- Diyabetes Mellitus (%7.3)
- Kronik akciğer hastalığı (%6,3)
- Hipertansiyon (%6)
- Kanser
- Kronik böbrek hastalığıdır.

COVID-19 nedeniyle hospitalize edilmiş 138 hastanın yer aldığı bir çalışmada, komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakıma transfer edilen hastaların %31'inde eşlik eden hipertansiyon, %14.5'inde ise kardiyovasküler hastalıkların olduğu bildirilmiştir

(2). Çin'de 44672 kesin tanıli hastanın yer aldığı bir seride ise, kardiyovasküler hastalığı olanların oranı %4.2 iken, hipertansiyonu olan hastaların oranı %12.8 olarak izlenmiştir. Bu seride fatal seyreden hastaların %22.7'sini, eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olanlar oluştururken bu oran, kronik akciğer hastalığı olanlar arasında sadece %6.3'tür (3).

Primer olarak akciğerleri etkileyen bir hastalık olan COVID-19'da, kronik akciğer hastalığı olanlara kıyasla, kardiyovasküler hastalığa sahip olanlarda mortalite oranının daha yüksek olması şaşırtıcı bir durumdur. Bu durum, 2009 yılındaki primer olarak immün sistemi baskılı bireylerin etkilendiği H1N1 influenza salgınında görülenden de farklı bir tablo çizmektedir (1,4).

Kardiyovasküler hastalıklarla SARS-CoV-2 enfeksiyonu ilişkisinin mekanizması net değildir. En olası mekanizmalardan birisinin; halihazırdaki düşük kardiyovasküler rezervin, viral enfeksiyonla birlikte yaklaşık 4-8 kat artan metabolik ihtiyaca yanıt verememesi olduğu düşünülmektedir (5). Bir diğer olası mekanizma ise, SARS-CoV-2 virüsünün konağın kardiyak dokularına saldırmasını sağlayan anjiyotensin-dönüştürücü

enzim 2'nin (ACE2) bu hastalarda fazla miktarda ekspresye olmasıdır (6).

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan ve SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda görülen bir diğer problem ise, COVID-19'un en sık belirtileri olan yorgunluk, dispne ve öksürüğün, hastanın altta yatan kronik kardiyak hastalığının da belirtileri arasında yer almasıdır. Bu durum, bu hastalarda COVID-19 tanısının geç konmasına neden olmaktadır (7).

Sonuç olarak, COVID-19'a bağlı kardiyak hasarın mekanizmalarının aydınlatılması, yüksek riskli bu hasta grubunda terapötik seçeneklerin gelişmesine ve mortalitenin düşmesine yardımcı olacaktır.

2. SARS-CoV-2 ENFEKSİYONUNA BAĞLI KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR

Şiddetli COVID-19 olan hastaların çoğunda çeşitli komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu komplikasyonlar arasında en sık görülen; çeşitli vaka serilerinde sıklığı %20-41 arasında bildirilen ARDS'dir (8,9). COVID-19'a bağlı görülen diğer komplikasyonlar arasında ise; aritmiler (%16.7), akut kardiyak hasar (%7.2) ve şok (%8.7) yer almaktadır. Bu komplikasyonlar, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalarda, yani şiddetli ve kritik hastalık tablosu olanlarda daha sıktır (8).

2.1. Akut Kardiyak Hasar ve Miyokardit

Akut kardiyak hasar, yüksek hassasiyetli troponin I (hs-cTnI) değerinin referans aralığının üst sınırından yüksek olması (>28 pg/ml) olarak tanımlanmaktadır ve vakaların yaklaşık olarak %20'sinde meydana gelmektedir. Akut miyokardiyal hasarın enfeksiyonla ilişkili miyokardit ve/veya iskemiye bağlı geliştiği düşünülmektedir ve bu durum COVID-19'da önemli bir prognostik öneme sahiptir (2,10). Akut kardiyak hasar gelişen hastalarda, ARDS, malign aritmi, akut renal hasar, akut koagülopati insidanslarının ve mortalite oranlarının, kardiyak hasarı olmayan hastalara göre daha yüksek olması, bunu doğrular niteliktedir. ARDS ve akut kardiyak hasar, COVID-19'da istatistiksel olarak anlamlı ve birbirinden bağımsız şekilde mortalite ile ilişkilidir.

Benzer şekilde, Guo ve arkadaşlarının çalışmasında, troponin T değeri yüksek olan hastaların mortalitesi, normal değere sahip olanlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, en yüksek mortalite oranına sahip olan hasta grubunun, altta yatan kardiyovasküler hastalığı bulunan ve enfeksiyon seyrinde troponin T yüksekliği gelişen hastalar olduğu tespit edilmiştir. Altta yatan kardiyovasküler hastalığı bulunmasına rağmen, enfeksiyon seyrinde troponin T yüksekliği meydana gelmeyen hastalarda ise mortalite riski daha düşüktür (11).

Akut kardiyak hasar görülme sıklığı erkeklerde daha yüksektir. Akut kardiyak hasar gelişen hastaların daha yaşlı ve eşlik eden daha fazla komorbiditesinin olduğu, lökosit, C-reaktif protein, d-dimer, prokalsitonin ve N-terminal pro-BNP düzeylerinin daha yüksek olduğu, öte yandan lenfosit sayılarının ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir(10,11). Bu tabloda her ne kadar akut kardiyak hasar daha yaşlı ve daha şiddetli kliniği olan hastalarda meydana geliyor gibi görünse de, tüm olası değişkenlere göre düzenleme yapıldıktan sonra dahi, akut kardiyak hasar önemli bir mortalite göstergesi olmaya devam etmektedir (8). Akut kardiyak hasar ile ilişkili mortalite riskinin, yaş, diyabet ve kronik pulmoner hastalıkla ilişkili mortaliteden daha yüksek bulunması da bunu destekler niteliktedir (2).

Akut kardiyak hasar ve hatta ventriküler aritmiler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (12,13). İtalya'da, göğüs ağrısı ve elektrokardiyografik değişiklikler nedeniyle acil olarak kateterizasyon laboratuvarının aktive edildiği bir olguda, herhangi bir obstrüktif koroner arter hastalığı saptanmamış olup, yapılan test sonucunda hasta COVID-19 tanısı almıştır (14). Yine İtalya'da, evde karantina altında olan hafif semptomatik hastalarda meydana gelen ani kardiyak ölüm vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, tüm COVID-19 hastalarında risk sınıflaması amacıyla miyokardiyal belirteçlere bakılmasında fayda vardır.

Literatürde, SARS-CoV-2 ilişkili pek çok fulminan miyokardit vakası bildirilmiş olup bu vakaların tedavisinde; glukokortikoidler, insan immünglobulinleri, inotrop ajanlar ve mekanik destek tedavileri kullanılmaktadır (12).

Öte yandan, COVID-19 hastalarında troponin ve natriüretik peptid düzeylerinde izlenen artış miyokardit tanısı koymak için yeterli değildir. Tanı için, bu belirteçlerin yanı sıra miyokardit tanı algoritmasının kullanılması gerekmektedir (15). COVID-19 seyrinde miyokardit gelişen hastalarda yapılan otopsi serilerinde, makrofajlar ve daha nadir olarak da $CD4^+$ T hürelerden oluşan inflamatuvar infiltratlar ve eşlik eden kardiyomiyosit nekroz alanları izlenmiştir (16,17). Şu ana kadar miyokardiyal doku içerisinde SARS-CoV-2 varlığı gösterilememiştir. SARS epidemisi sırasında hayatını kaybedenlerin kardiyak dokusundan yapılan post-mortem real-time PCR analizlerinde, vakaların %35'inde kardiyak dokuda viral genom tespit edilmiştir. Bu vakalarda aynı zamanda artmış kardiyak hipertrofi ve azalmış ACE2 düzeylerinin saptanması da dikkat çekicidir. Sonuç olarak, kardiyak hasarın ne kadarının direkt viral enfeksiyona, ne kadarının ise indirekt sistemik toksisiteye bağlı olarak meydana geldiği halen net değildir.

2.2. Kardiyak Aritmiler ve Kardiyak Arrest

Wang D ve arkadaşlarının çalışmasında, hospitalize edilmiş 138 COVID-19 hastasında %16.7 oranında kardiyak aritmiler gözlenmiş olup yoğun bakımda izlenen hastalarda bu oran, yoğun bakım ihtiyacı olmayanlara göre daha fazladır (%44-%6). Çalışmalarda aritmiler detaylı olarak karakterize edilmemiş olup, taşı-aritmilerden bradikardi ve asistole kadar geniş bir spektrumda meydana gelebilir (8). Artmış aritmi prevalansının alta yatan metabolik bozukluklara, hipoksiye, nörohormonal ve inflamatuvar strese bağlı olduğu düşünülmektedir. Öte yandan troponin elevasyonu zemininde yeni ortaya çıkan malign taşı-aritmiler, akla alta yatan miyokarditi getirmelidir (18,19). Tedavi aritmi ve klinik ciddiyete göre öncelikle konservatif olarak planlanmalı, gerekirse invaziv terapiler geç kalınmadan uygulanmalıdır.

2.3. Kardiyomiyopati ve Kalp Yetmezliği

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, COVID-19'lu hastaların %23'ünde kalp yetmezliği izlenmiştir (2). Kalp yetmezliğinin, daha önceden var olan sol ventrikül disfonksiyonunun alevlenmesinden mi yoksa miyokardit veya stres

kardiyomiyopatisine bağlı yeni bir kardiyomiyopati gelişmesine bağlı olarak mı ortaya çıktığı net değildir (20). Aynı zamanda, şiddetli parankimal akciğer hastalığı ve ARDS varlığında pulmoner hipertansiyon ve eşlik eden sağ kalp yetmezliği tablosu gelişebilir. Son olarak, mekanik respiratuvar ve dolaşım desteği için ekstra-korporeal membranöz oksijenizasyon (ECMO) veya diğer teknikler kullanılacaksa, hastanın eşlik eden kardiyojenik yetmezliğinin olup olmadığının belirlenmesi, cihaz seçiminde değişikliklere (veno-venöz yerine veno-arteriyel ECMO kanülasyonu gibi) yol açacağı için oldukça önemlidir.

2.4. Venöz Tromboembolik Hastalık

COVID-19 ile enfekte hastalarda anormal koagülasyon parametreleri ve venöz tromboembolizm riskinde artış olduğuna dair çeşitli vaka bildirimleri vardır (21,22). Zhou F ve arkadaşlarının retrospektif kohort çalışmasında ise, artmış d-dimer (>1 gr/L) düzeylerinin artmış hastane-içi mortalite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(2). Tang N ve arkadaşlarının çalışmasında ise, fatal seyreden hastaların %71.4'ünde dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) izlenmiştir (21). DIC'in yanı sıra, kritik hastalığa bağlı uzun süreli immobilizasyon nedeniyle de hastalar, artmış venöz tromboemboli riski ile karşı karşıyadır. Bu hastalarda aynı zamanda, vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu da hiperkoagülabilitateye katkıda bulunabilir. Son olarak, kritik hastalığa sahip bir COVID-19 vakasında, ani gelişimli hipoksi ve hemodinamik instabilite durumunda, tromboembolik olaylar mutlaka akla getirilmelidir.

2.5. Akut Koroner Sendromlar

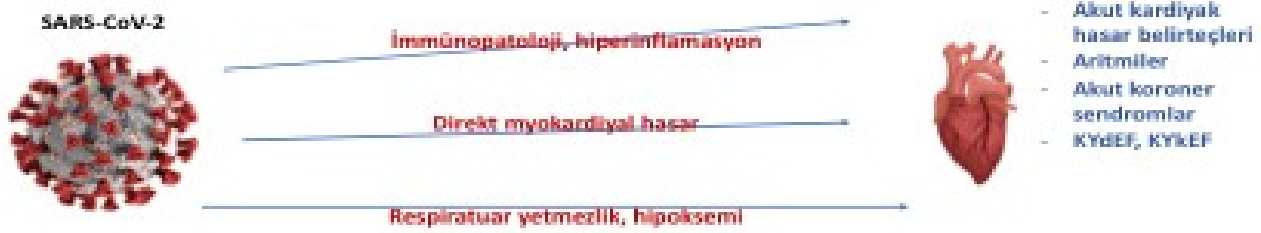
COVID-19 hastalarında akut koroner sendromlar da meydana gelebilir, öte yandan bu durumun insidansı belirsizdir. İnflamasyona bağlı aterom plağı içerisinde endotel ve düz kas hücre aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu ve doku faktörü ekspresyonu, artmış trombotik eğilim gibi faktörler, COVID-19 esnasında akut koroner sendrom gelişme riskini arttıran faktörlerdir (23). Öte yandan, enfekte hastaların anjiyografi laboratuvarına transferi bulaş açısından belli riskler taşımaktadır, bu nedenle pek çok kurum akut koroner sendrom tedavi protokollerini bu dönem

için yeniden şekillendirilerek perkütan tedaviden ziyade trombolitik tedaviye ağırlık vermiştir (24).

COVID-19'da meydana gelen kardiyak komplikasyonların patofizyolojisine ilişkin bilgilerimiz çok kısıtlıdır. Enfeksiyon seyrinde kardiyak belirteçlerde meydana gelen artış, kritik tablodaki hastalarda yalnızca sistemik hastalığı yansıtan bir durum bile olabilir. Öte yandan, konuyla ilişkili çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Bunlardan ilki; altta yatan kronik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde, kısıtlı bir kardiyak rezervin, enfeksiyonla ilişkili olarak artan metabolik ihtiyacı karşılayamamasıdır (8). Ayrıca viral enfeksiyonların akut koroner sendromları, aritmileri ve kalp yetmezliğini tetikleyebileceği bilinen bir gerçektir. Bu durumun şiddetli sistemik inflamatuvar yanıtı ilaveten arteriyel plak seviyesinde lokalize vasküler inflamasyona bağlı

olduğu düşünülmektedir (25-27). Sunum-ihyaac dengesizliğinin yanı sıra abartılı inflamatuvar yanıtı bağli olarak meydana gelen miyokardiyal hasarın, COVID-19 sırasında meydana gelen kardiyak komplikasyonların nedeni olduğu düşünülmektedir.

Öte yandan, miyokardiyal ve pulmoner ACE2 yollarında meydana gelen hızlı ve şiddetli down-regülasyonun da, SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ortaya çıkan miyokardiyal hasarı arttırabileceğı öne sürölmektedir (28). ACE2 akciğerlerin yanı sıra kardiyovasküler sistemde de yaygın bir şekilde bulunur ve ACE2 aracılı sinyal yollarının kardiyak hasar gelişmesinde rolü olabilir. Miyokardiyal hasarın gelişmesinde rol oynadığı düşünülen diğör mekanizmalar arasında; sitokin fırtınası, interferon aracılı şiddetli immünopatolojik olaylar ve respiratuvar disfonksiyona bağli meydana gelen hipoksemi yer alır (29,30) (Resim 1).



Resim 1. COVID-19 enfeksiyonu esnasında kardiyak hasar mekanizmaları

Son 20 yıldır, kardiyak hastalıkların hücre bazlı tedavilerine ilişkin klinik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmalarda temel olarak iskelet miyoblastları, kemik iliğı mononükleer hücreleri, mezenkimal kök hücreler (MKH), mezenkimal prekürsör hücreler, CD34⁺ hücreler, kardiopoiteik hücreler ve kardiyosfer kökenli hücreler (KKH) kullanılmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında, hücre bazlı tedavinin inflamasyonu azaltabileceğı gösterilmiştir (31). Bu durum, COVID-19 için faydalı olabilir. Örneğın; COVID-19'da MKH infüzyonu sonrası pulmoner fonksiyonlarda ve periferik lenfosit sayısında iyileşmenin gösterildiğı bir çalışma mevcuttur (32).

Kardiyosfer kökenli hücreler (KKH), insan kardiyak dokusundan izole edilebilen stromal progenitör hücrelerdir. Daha önceden pek çok farklı kardiyak patolojide (miyokard enfarktüsü, pulmoner hipertansiyon, hipoplastik sol ventrikül,

vb.) test edilmiş olup anti-inflamatuvar ve immünomodölatör etkilerinin olduğı gösterilmiştir (33). SARS-CoV-2 patogenezi düşünüldüğünde, tedavide hedef olarak kullanılabilecek pek çok KKH-sensitif yolak mevcuttur (34,35). Bu konuyla ilgili olarak, kritik hastalığı ve sitokin fırtınası olan çok sayıda COVID-19 hastasını içeren CdcS for Cytokine Storm in COVID Syndrome Trial: (CS)³ çalışması aktif olarak yürütölmekte olup, sonuçlandığı zaman COVID-19'da hücre bazlı tedavilerin kullanımına ilişkin daha detaylı bilgilerin açığa çıkması beklenmektedir.

COVID-19 ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar, akut hastalık tablosu geçtikten çok sonra, uzun vadede de ortaya çıkabilir, hatta kronik sekillere yol açabilir (gecikmiş miyokardit, pulmoner fibrozis, hiperlipidemi, vb.). Öte yandan COVID-19 halen devam etmekte olan bir pandemi olduğı için, bu konu hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır. Öte

yandan, akut semptomlar geçtikten sonra ortaya çıkan komplikasyonlara dair vaka bildirimleri de mevcuttur(13).

Sonuç olarak, şu ana kadar elde ettiğimiz veriler ve COVID-19'un yoğun inflamatuvar yüküne bakıldığı zaman, COVID-19 ile ilişkili ciddi kardiyovasküler komplikasyonların meydana gelmesi kaçınılmaz görünmektedir. COVID-19'a bağlı kısa ve uzun dönem kardiyovasküler etkilere ilişkin bilgilerimiz her geçen gün gelişmekte olup, bu konuyla ilgili çalışmalar baş döndürücü bir hızla devam etmektedir.

3. SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARA BAĞLI KARDİYOVASKÜLER YAN ETKİLER

Şu ana kadar bilinen kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, her geçen gün pek çok farklı ajan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların pek çoğu, olası kardiyak yan etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir.

Anti-viral ajanlar olan ribavirin, remdesivir ve lopinavir/ritonavir, COVID-19 tedavisinin bel kemiğini oluşturmaktadır. Ribavirinin bilinen bir kardiyovasküler toksisitesi olmamasına karşın, lopinavir/ritonavir QT ve PR uzamasına yol açabilir. Bazal QT mesafesinin uzun olması, QT mesafesini uzatan diğer başka ilaçların eş zamanlı kullanımı gibi faktörler bu riski arttırır. Gerek ribavirin gerekse

lopinavir/ritonavir, eş zamanlı kullanılan anti-koagülan tedavi ile etkileşebilir. Ribavirinin warfarin üzerindeki etkisi değişkendir, lopinavir/ritonavir kullanılırken ise warfarin dozunun azaltılması, hatta rivaroksaban ve apiksaban gibi CYP3A yolağını kullanan anti-koagülanların tamamen kesilmesi gerekebilir (36,37). Lopinavir/ritonavir, P2Y12 inhibitörlerinin aktivitesini de etkileyebilir, klopidoğrel ve prasugrel'in aktif metabolitlerinin serum konsantrasyonlarında azalmaya yol açarken, tikagrelorun serum konsantrasyonlarını arttırır (38). Bu nedenle, ABD ve Kanada'da lopinavir/ritonavir kullanan hastalarda tikagrelor kullanımı artmış kanama riski nedeniyle önerilmemektedir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin de lopinavir/ritonavir ile etkileşime girme potansiyeli mevcuttur, bu durum statinlerin serum seviyelerinde ve miyopati riskinde artışa yol açar. Artmış rabdomiyoliz riski nedeniyle lovastatin ve simvastatinin, lopinavir/ritonavir tedavisi ile birlikte kullanımı kontra-endikedir. Atorvastatin ve rosuvastatin gibi diğer statinler ise, lopinavir/ritonavir tedavisi altında mümkün olan en düşük dozlarda verilmeye devam edilebilir. Remdesivir, COVID-19 hastalarında yeni kullanılmaya başlanan bir ajandır ve olası kardiyovasküler yan etkilerine dair bir veri henüz bildirilmemiştir. COVID-19 tedavisinde kullanılan diğer bazı ajanların olası kardiyovasküler ilaç etkileşimleri ve yan etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı ajanların kardiyovasküler ilaç etkileşimleri ve olası kardiyovasküler yan etkileri

Tedavi	Kardiyovasküler (KV) İlaç Etkileşimi	Olası KV Yan Etkileri
Favipiravir		- Bilinmiyor
Bevasizumab	Bilinmiyor	- Şiddetli hipertansiyon - Tromboembolik olaylar - Direkt miyokardiyal toksisite ve altta yatan kardiyomiyopatinin alevlenmesi
Ekulizumab	Bilinmiyor	- Hipertansiyon, periferik ödem, taşikardi
Fingolimod	Anti-aritmikler	- Hipertansiyon, 1. Ve 2. Derece AV blok, bradikardi, QTc uzaması - Miyokard enfarktüsü, instabil angina sonrası kontra-endike! - Yüksek dereceli AV blok, hasta sinüs sendromu, QTc>500 msn durumunda kontra-endike!
İnterferon	Bilinmiyor	- Direkt miyokardiyal toksisite ve altta yatan kardiyomiyopatinin alevlenmesi - Bildirilmiş hipotansiyon, aritmi, kardiyomiyopati, miyokard enfarktüsü vakaları!
Pirfenidon	Bilinmiyor	- Bilinmiyor
Metilprednizolon	Antikoagülanlar	- Sıvı birikimi - Elektrolit bozuklukları - Hipertansiyon
Tokilizumab	Bilinmiyor	- Hipertansiyon, serum kolesterol düzeylerinde artış

Hidroksiklorokin ve azitromisin, COVID-19 tedavisinde ve profilaksisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Her iki ilacın da QT interval uzamasına ve torsades des pointes riskine yol açtığı bilinmektedir (39-41). İleri yaş, kadın cinsiyet, diüretik kullanımı, hipokalemi, hipomagnezemi, ateş, bazal QTc mesafesinin uzun olması (>450 ms), kalp yetmezliği, iskemi ve sepsis, mevcut ilaçlar kullanılırken QTc aralığının uzama riskini arttıran risk faktörleri arasında yer almaktadır (42-44). Bu iki ajanın kombine kullanımının QTc uzaması veya aritmi riski üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma henüz literatürde bulunmamaktadır. Aritmi riskini azaltmak için alınması gereken önlemler arasında;

- Bazal $QTc \geq 500$ ms olan veya bilinen konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda bu tedavilerin verilmemesi
- Tedavi sırasında kalp ritminin ve QT intervalının monitörize edilmesi ve $QTc > 500$ ms veya QTc 'de >60 ms artış durumunda tedavilerin kesilmesi
- Eşlik eden hipokalemi ve hipomagnezeminin düzeltilmesi sayılabilir (45).

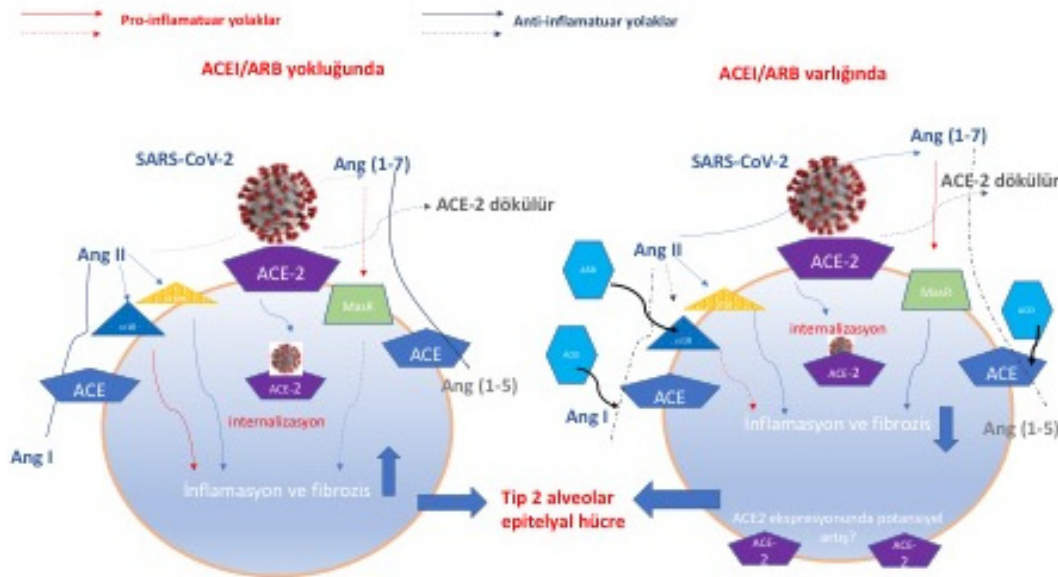
Klorokin ve hidroksiklorokin aynı zamanda restriktif veya dilate kardiyomiopati ve çeşitli iletim anormalliklerine de yol açabilir. Bu etkiler akut dönemde veya gecikmiş şekilde ortaya çıkabilir. >3 ay maruziyet, yüksek dozlarda

kullanım, altta yatan kardiyak hastalığın bulunması ve eşlik eden renal yetmezlik, klorokin ve hidroksiklorokin miyokardiyal toksisitesini arttıran faktörlerdir (46).

4. ANJİYOTENSİN-DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMINA DAİR ÇEKİNCELER

SARS-CoV-2 ile ACE2 ilişkisi ortaya çıktığından beri, kamuoyunda ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin-reseptör blokörlerinin kullanımının devamına ilişkin çekinceler ve bilgi kirliliği ortaya çıkmıştır.

Anjiyotensin-dönüştürücü enzim 2 (ACE2), anjiyotensin 2'yi anjiyotensine dönüştüren ve kardiyovasküler homeostazda önemli rol oynayan bir enzimdir (47). ACE2 aynı zamanda SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin konak hücrelerinin içerisine girmesini sağlayan fonksiyonel bir reseptördür (48). Bu nedenle bazı yayınlarda, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) kronik kullanımının ACE2'yi upregüle ederek virüse yatkınlığı arttıracakı öne sürülmüştür (49). Diğer bazı çalışmalarda ise, tam tersine, ACE inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin ACE2'nin akciğer koruyucu etkisini potansiyalize edeceği vurgulanmıştır (50-52) (Resim 2).



Resim 2. ACE inhibitörü ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki olası etkileri

Şu ana kadar COVID-19 vakalarında, ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin kullanımının spesifik bir fayda ya da risk oluşturduğunu gösteren deneysel ya da klinik hakemli bir veri yoktur. Bu nedenle COVID-19 tanılı hastalarda mevcut ilaçların kullanımına devam edilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak; COVID-19 pandemisiyle ilişkili her geçen gün yeni çalışmalar yapılmakta ve hastalığa ilişkin bilgilerimiz baş döndürücü bir hızla güncellenmektedir. Hastalığın patogeneze, tedavi

seçeneklerine ve kardiyak komplikasyonlara dair pek çok temel bilgiye sahip olmamıza karşın, halen cevaplanmayı bekleyen çok sayıda soru vardır. Önümüzdeki günlerde sonlanacak çalışmalardan elde edeceğimiz yeni verilerle, bu soruların cevaplarına ulaşmamız mümkün olacaktır. COVID-19 pandemisi sona erdikten sonra, bu dönemde elde ettiğimiz tecrübelerin, kalp ve vasküler yatağı etkileyen diğer pek çok hiperinflamasyon sendromunu anlamamıza yardımcı olacağı da bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Wu Z, McGoogan JM (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13):1239-1242.
2. Zhou F, Yu T, Du R et al. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229):1054.
3. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19): China, 2020. *China CDC Weekly*, 2(8):113-122.
4. Yamauchi-Takahara K (2011). What we learned from pandemic H1N1 influenza A. *Cardiovasc Res*, 89:483-484.
5. Sack MN (2020). The enigma of anti-inflammatory therapy for the management of heart failure. *Cardiovasc Res*, 116:6-8.
6. Zhang H, Penninger JM, Li Y et al (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*, 46:586-590.
7. Yang J, Zheng Y, Gou X et al (2020). Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*, Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3.
8. Wang D, Hu B, Hu C (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11):1061-1069.
9. Wu C, Chen X, Cai Y et al (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, Published online March 13.
10. Shi S, Qin M, Shen B et al (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA*, Published online March 25.
11. Guo T, Fan Y, Chen M et al (2020). Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol*, Published online March 27.
12. Hu H, Ma F, Wei X et al (2020). Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*, Published online March 16.
13. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G et al (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online March 27, 2020.
14. Wood S (2020). TCT the Heart Beat: COVID-19 and the Heart: Insights from the Front Lines. <https://www.tctmd.com/news/COVID-19-anf-heart-insights-front-lines>. Accessed March 15.
15. Aktöz M, Altay H, Aslanger E et al (2020). Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaş Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekler. *Türk Kardiyol Dern. Ars.*, 48 Suppl 1:1-48.
16. Yao XH, Li TY, He ZC et al (2020). A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 49:E009.
17. Aretz HT (1987). Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol*, 18:619-624.
18. Yang X, Yu Y, Xu J et al (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, Feb 24. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
19. Chen C, Zhou Y, Wang DW (2020). SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, Mar 5. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z
20. Buzon J, Roignot O, Lemoine S (2015). Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med*, 54:2017-9.
21. Tang N, Li D, Wang X et al (2020). Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, Apr;18(4):844-847.

22. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW et al (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*, Mar 4. Epub ahead of print.
23. Libby P, Simon DI (2001). Inflammation and thrombosis: The clot thickens. *Circulation*, 103:1718-1720.
24. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD et al (2020). Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*, Epub ahead of print.
25. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV et al (2007). Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J*, 28:1205-1210.
26. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA et al (2018). Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*, 378(4):345-353.
27. Vardeny O, Solomon SD (2017). Influenza vaccination: a one-shot deal to reduce cardiovascular events. *Eur Heart J*, 38(5):334-337.
28. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C et al (2009). SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*, 39:618-25.
29. Wong CK, Lam CW, Wu AK (2004). Plasma inflammatory cytokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*, 136:95-103.
30. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A et al (2008). Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res*, 133:13-9.
31. Marban E (2018). A mechanistic roadmap for the clinical application of cardiac cell therapies. *Nat Biomed Eng*, 2:353-361.
32. Leng Z, Zhu R, Hou W et al (2020). Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*, Epub ahead of print.
33. Ibrahim AG, Cheng K, Marban E (2014). Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem cell reports*. 2014;2:606-619.
34. De Couto G, Liu W, Tseliou E et al (2015). Macrophages mediate cardioprotective cellular post-conditioning in acute myocardial infarction. *J Clin Invest*, 125:3147-3162.
35. Aminzadeh MA, Tseliou E, Sun B et al (2015). Therapeutic efficacy of cardiosphere-derived cells in a transgenic Mouse model of non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 36:751-762.
36. DeCarolus DD, Westanmo AD, Chen YC et al (2016). Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin. *Ann Pharmacother*, 50:909-917.
37. Mueck W, Kubitz D, Becka M (2013). Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 76:455-66.
38. Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 07/2011.
39. Chen CY, Wang FL, Lin CC (2006). Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)*, 44:173-175.
40. Choi Y, Lim H-S, Chung D et al (2018). Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed Research International*, 1574806.
41. Huang BH, Wu CH, Hsia CP et al (2007). Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30:1579-1582.
42. Yang Z, Prinsen JK, Bersell KR et al (2017). Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10:e003560.
43. Kauthale RR, Dadarkar SS, Husain R et al (2015). Assessment of temperature-induced hERG channel blockade variation by drugs. *J Appl Toxicol*, 35:799-805.
44. Aromolaran AS, Srivastava U, Ali A et al (2018). Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation. *PloS One*, 13:e0208321.
45. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA et al (2020). Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc*, Published online March 25.
46. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation reports. April 3, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
47. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM (2004). ACE2: From vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 25:291-294.
48. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426:450-454.
49. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D et al (2016). Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134:e32-69.
50. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY et al (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
51. Imai Y, Kuba K, Rao S et al (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436:112-6.
52. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC et al (2005). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 111:2605-10.

Sitokin Fırtınası ve Tromboembolik Olaylar

Arş. Gör. Gözde Ak, Arş. Gör. Pınar Karabak Bilal,
Prof. Dr. Mustafa Kemal Bayar

1.SİTOKİN FIRTINASI VE COVID-19

COVID-19 pandemisinin başladığı Aralık 2019 tarihinden bu yana hastalığın patofizyolojisini, klinik özelliklerini anlamak ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır. Birçok klinik verinin derlenmesi ve yayınlanmasıyla ağır klinik tablosu olan hastalarda orta veya şiddetli düzeyde sitokin fırtınalarının geliştiği ve bunun mortaliteye olumsuz etkisi olduğu yönünde bir düşünce oluşmuştur.

1.1.Tanım

Sitokin Salınım Sendromu kimerik antijen reseptör (CAR)-T hücre tedavisi, tedavi edici antikörler ve haploidentik allojenik transplantasyona bağlı ortaya çıkan; ateş ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile gözlenen akut sistemik inflamatuvar bir sendromdur (1). COVID-19 ve influenza benzeri ciddi viral enfeksiyonlarla ortaya çıkan sitokin salınım sendromu benzeri tablo sitokin fırtınası olarak adlandırılır. Sitokin fırtınası sistemik dolaşıma hızlı ve çok fazla miktarda sitokin salındığı ciddi bir immün sistem hiperreaksiyondur. Enfeksiyonlara (özellikle viral enfeksiyonlar), otoimmün hastalıklara, ilaçlara ve immün sistem modülatörü tedavilere bağlı sitokin fırtınası oluşabilir; ateş ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu bulguları görülür ve hipersitokinemi olarak da adlandırılır (2).

1.2.Patofizyoloji

Koronavirüs ile ilişkili şiddetli akut solunum sendromunun (SARS) patogenezinde, yüksek

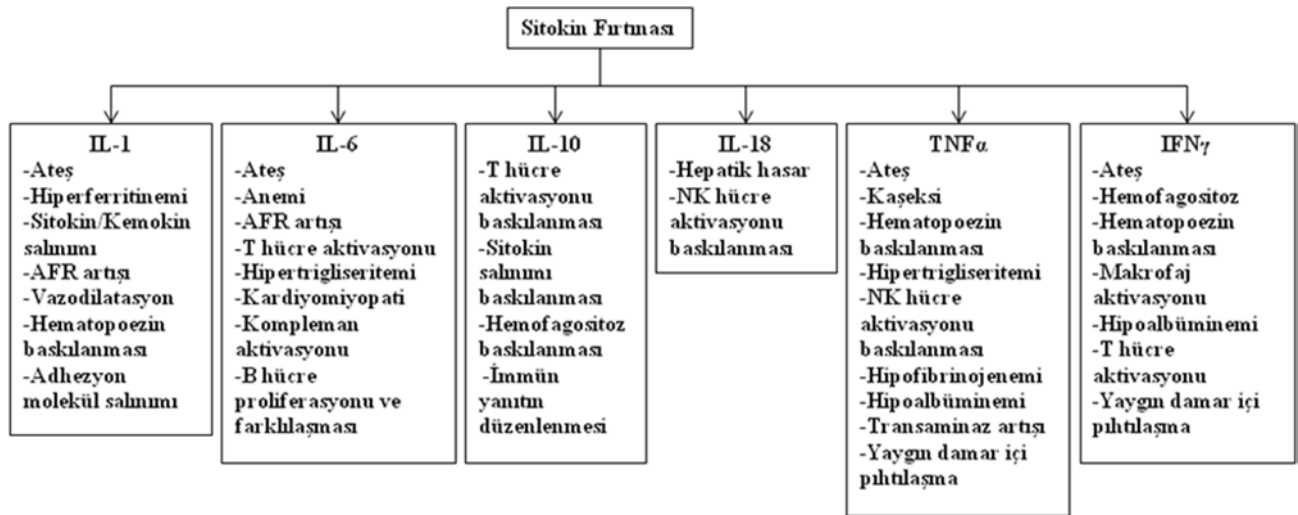
plazma inflamatuvar sitokinler [interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve interferon (INF γ)] ve kemokinleri içeren bir sitokin fırtınası yer alır (3-4). Benzer şekilde, COVID-19'da, yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, INF γ ile indüklenebilir protein (IP10), monosit kemoatraktan protein (MCP1), makrofaj inflamatuvar protein (MIP1A) ve TNF- α plazma düzeyleri daha yüksek saptanmıştır ve sitokin fırtınası sendromu hastalığın şiddeti ile orantılı olduğu gözlenmiştir (5). Çin'in Wuhan kentinde doğrulanmış COVID-19 olgularını (150 hasta) içeren çok merkezli retrospektif çalışmada, yüksek ferritin ve IL-6 düzeylerinin mortalite belirteçleri arasında yer aldığı ve mortalitenin hiperinflamasyona bağlı olabileceği öngörülmüştür (6). Günümüze kadar olan veriler, COVID-19 hastalarında kritik sürecin gelişmesinde ve hastalığın seyrinin kötüleşmesinde sitokin fırtınasının rol oynayabileceğini göstermektedir.

SARS-CoV-2, alveoler ve gastrointestinal epitel hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemini aktive ederek IL-6 da dahil olmak üzere çok sayıda sitokin salınmasına neden olur (7). T hücre ve monosit/makrofaj aktivasyonu ile gözlenen aşırı sitokin salınımının oluşturduğu inflamatuvar yanıt, vasküler permeabiliteyi artırır, alveollerde eksüdatif sıvı birikimine yol açar ve solunum yetmezliğine neden olur.

Sitokinler patofizyoloji ve klinik bulgulara önemli rol oynar (Resim 1). Aktive T hücrelerinden $INF\gamma$ salınır ve IL-6, $TNF\alpha$, IL-18, IL-2, IL-1 α , IL-1 β ve IL-10 gibi proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri üreten makrofajları aktive eder (8).

Klasik sinyal ileti yolunda IL-6, transmembran IL-6 reseptörüne bağlanır ve bu kompleks hücre içi sinyal iletimini başlatmak için membran protein gp130'a bağlanır. Trans-sinyal ileti yolunda, IL-6 çözünür formdaki IL-6R'üne bağlanır ve bu kompleks, hücre içi sinyal iletimini başlatan gp130'a bağlanır. Bu sinyal iletimi, hücre dışı sgp130 tarafından baskılanır ve sgp130, sIL-6R'nin membrana bağlı gp130'a bağlanmasını önlemek

için sIL-6R ile bir kompleks oluşturabilir. Bir sonraki adımda Janus kinazlar/Sinyal iletili ve transkripsiyon aktivatörü (JAK-STAT, STAT1, STAT3 ve daha az oranda STAT5) yolu (9), ayrıca RAS-RAF (10), SRC-YAP-NOTCH (11) ve AKT-PI3K yolağı (12) aktive edilerek hücre içi sinyal iletimi sağlanır. IL-6'nın proliferasyon, oksidatif stres, diferansiyasyon ve immün regülasyon gibi biyolojik etkileri bu yollar üzerinden ortaya çıkmaktadır. Birçok hücre düşük IL-6 düzeylerinde makrofaj, nötrofil T-hücreleri gibi IL-R eksprese etmediği için IL-6 sinyaline yanıt veremez. Çözünür IL-6R-IL-6 kompleksi ise hücreleri IL-6 sinyaline yanıt vermek için uyarabilir (13). IL-6 düzeyi arttığında, IL-6 sinyali yaygın olarak iletilir, çünkü gp130 tüm hücrelerde bulunmaktadır.



Resim 1. Sitokin fırtınasında rol alan sitokinler ve biyolojik etkileri.

IL-6, aktive B hücrelerinden antikor salınımını uyarır. Sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve diferansiyasyon sağlayıcı etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte, hepatik akut faz proteinlerinin salınımına, plazma hücreleri tarafından immünglobulinlerin yapımının uyarılmasına, megakaryositleri etkileyerek trombosit oluşumuna, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGFR)'nü artırarak angiogeneze, mezenşial hücre proliferasyonuna ve kardiyomiopatiye neden olur. IL-6, DIC patofizyolojisinde de kompleman ve koagülasyon sistemini aktive edilmesinde rol alır. Bu özellikleri nedeniyle IL-6, sitokin fırtınasında anahtar moleküldür.

$IFN-\alpha$ ve $IFN-\beta$, hücrelerde viral replikasyonu inhibe etmede görev yaparlar. NK hücrelerini aktive ederler, sınıf I MHC moleküllerinin salınımını artırır. $INF\gamma$ ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi ve halsizlik gibi etkilerden sorumludur. $INF\gamma$, başlıca Th1 hücreler tarafından üretilen hem doğal hem edinilmiş immünitede rol oynayan önemli bir sitokindir. Granülosit, makrofaj, T hücreleri, NK epitel hücreleri, vasküler endotel ve karaciğer hücreleri ve endotel hücrelerinin aktivasyonundan sorumludur. Zayıf antiviral etkisi vardır, hücre bölünmesini yavaşlatır, hematopoezi baskılar, antijen sunumunu artırır. $TNF-\alpha$ 'nın 2 tip reseptörü bulunmaktadır. Ateş, halsizlik, kapiller

permeabilite artışı, kardiyomiyopati, hepatik trigliserit oluşumuna ve sekresyonuna, akciğer hasarı ve akut faz proteinlerinin üretimine neden olur. IL-1, IL-6 ve kemokinler sentezini artırırlar. Endotel hücrelerini adezyon molekülü üretmek üzere uyarırlar. IL-1 α 'nın öncü formu, keratinositler, mukoza zarı hücrelerinden eksprese edilirler. Patolojik durumlarda veya hücre ölümünde IL- α hücre yüzeyine taşınır veya salınır ve bitişik hücrelerde steril inflamasyonu başlatır (14). IL-1 β salınımı için mikrobiyal bir üretim veya inflamazom yoluyla makrofajlardan salınan diğer kemokinler gereklidir (15). Hem IL 1 α hem de IL-1 β reseptöre bağlandıktan sonra NF- κ B yolağı üzerinden inflamatuvar sitokin ve TNF- α salınımını uyarırlar. IL-1 salınımı; ateş, hiperferritinemi, vazodilatasyon, hemotopoezin baskılanması yanı sıra sitokinler, akut faz proteinleri, adhezyon molekülleri ve kemokinlerin salınımına neden olur. Kemokinler, lökositler ve diğer hücre tipleri tarafından üretilen kemotaktik sitokinlerdir. Bunlar, enfeksiyon bölgelerine lökositleri yönlendiren ve lenfosit göçünde rol oynayan büyük bir molekül ailesini temsil eder. IL-5, IL-8, IL-10, ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) de sitokin fırtınasında sürekli olarak yükselir ve patolojik yanıtın ortaya çıkmasında rol oynarlar.

1.3. Klinik

Sitokin fırtınası acil girişim gerektiren bir tablo olup tedavinin gecikmesi öngörülen yararı azaltmakta ve belli bir süre geçtikten sonra ise tedavi yararsız hale gelmektedir. Bu nedenlerle erken tanınması yarar görebilecek hastaların saptanmasında önemlidir. Tedaviye rağmen düşmeyen ateş varlığı, D-dimer yüksekliği, yüksek ferritin ve CRP değerleri, sitopenisi, hipofibrinojemisi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulması olan hastalarda sitokin fırtınası akla getirilmelidir (Tablo 1).

Tüm ağır COVID-19 olguları hiperinflamasyon açısından monitörize edilmeli (ferritin, CRP, KCFT, trigliserit, D-dimer, lenfosit sayısı, trombosit sayısı); sitokin fırtınasını erken tanımak ve immünsupresyondan yarar görebilecek alt grupların belirlenmesi önemlidir.

Tablo 1. Sitokin fırtınası düşündürecek özellikler

Tedaviye rağmen düşmeyen ateş
Trombositopeni
Nötropeni
Anemi
Karaciğer Fonksiyon testleri yüksekliği
Hipofibrinojenemi
Hipertrigliseritemi
Hiperferritinemi
Akut faz reaktanlarının yüksekliği

1.4. Tedavi

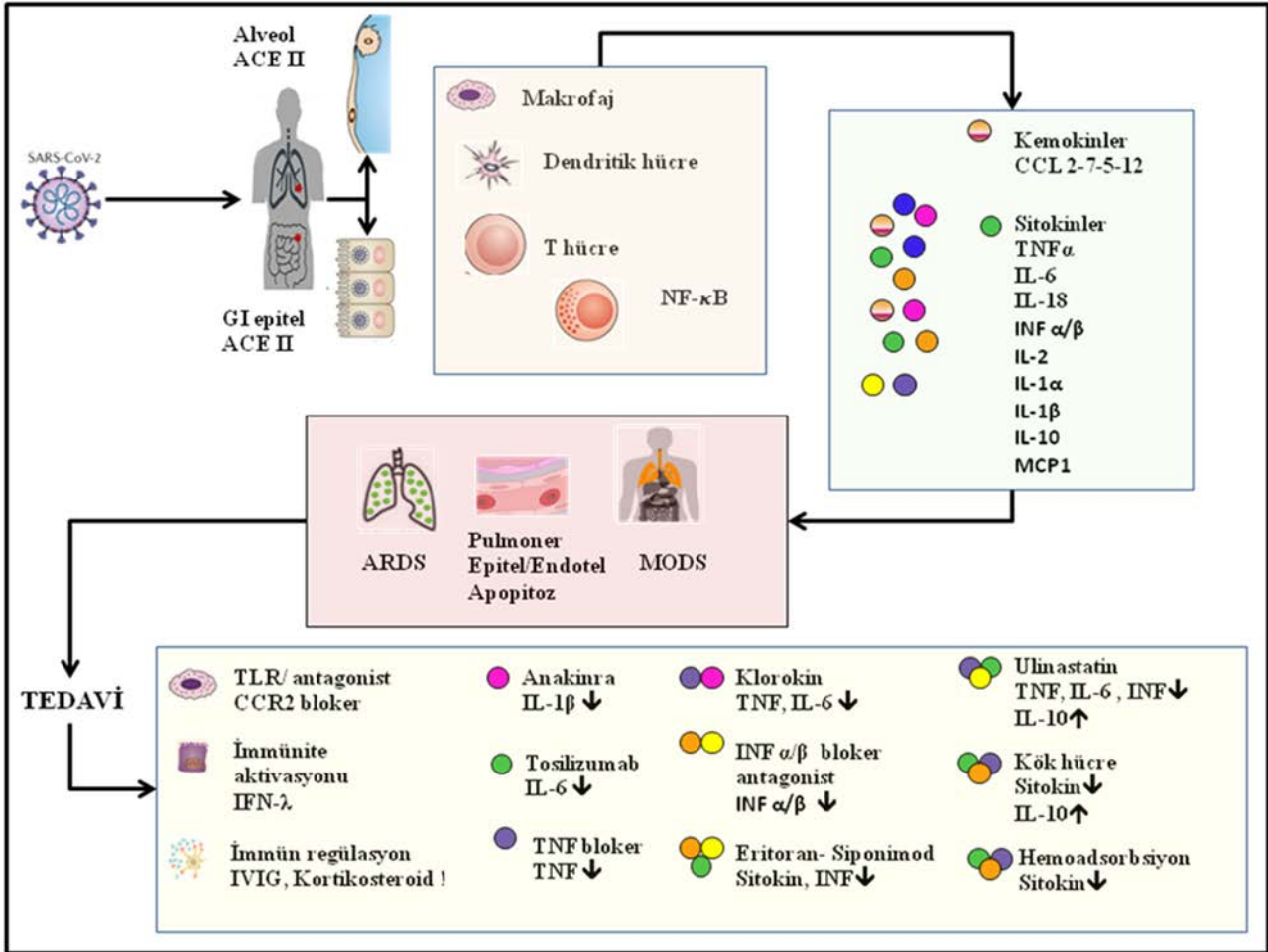
COVID-19 da ortaya çıkan aşırı immün yanıtın düzenlenmesini hedefleyen tedaviler arasında, antisitokinler, kök hücre uygulaması, konvelesan plazma transfüzyonu, hemoadsorbsiyon filtrelerinin kullanımı gibi birçok potansiyel tedavi seçeneği yer almaktadır (Resim 2). Bunların çoğu araştırma aşamasındadır ve kullanımlarına ilişkin rehberlerde belirgin öneriler bulunmamaktadır. Steroidler, H1N1 pandemisinde ortaya çıkan belirsiz sonuçlar nedeniyle sadece dirençli şok ve ARDS geliştiğinde uygulanması (0,5-1 mg/kg) önerilmektedir (16).

1.4.1. Antisitokin Tedaviler

1.4.1.1. Tosilizumab: IL-6 sitokin ağıının önemli bir üyesidir ve akut inflamasyonda anahtar rol oynar. Tosilizumab romatoid artrit (RA) ve kimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavisine bağlı gelişen sitokin salınım sendromunda kullanım onayı almış rekombinant IL-6R antikorudur. Tosilizumabın etkisi ayrıca sepsis, Graft-versus-Host Hastalığı (GVHD) ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gibi aşırı sitokin salınımı ile ilişkili durumlarda da gösterilmiştir (17,18). Bu veriler tosilizumabın COVID-19 tedavisinde kullanılmasına yol açmıştır. COVID-19 hastasını içeren bir olgu serisinde (21 hasta), tosilizumab uygulamasının respiratuar fonksiyonları iyileştirdiği, CRP düzeyleri ile ateşi azalttığı başarılı taburculukla ilişkili olduğu bildirilmiştir (7,19). Tosilizumab ile ilgili bu çalışma umut verici olmasına rağmen kontrol grubunun olmaması ve olgu sayısının az olması başlıca kısıtlılığdır. Bu çalışmanın olumlu sonuçlarından sonra tosilizumab ile ilgili çok merkezli bir çalışma (ChiCTR2000029765) da başlatılmıştır (19). Orta ve ağır COVID-19

olgusunu içeren başka bir araştırmada (15 hasta), tosilizumab IL-6 düzeylerini azaltmada başarı bulunmuştur (20). COVID-19 hastalarında tosilizumab kullanımının olumlu etkilerini

gösteren olgu sunumları da literatürde yer almaktadır. Tosilizumab ile ilgili birçok klinik araştırma ise devam etmektedir.



Resim 2: Sitokin fırtınasının mekanizması ve potansiyel tedavi seçenekleri

ACE; anjiyotensin konverting enzim, ARDS; akut respiratuar distres sendromu, GI; gastrointestinal, MODS; çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromu, IVIG; intravenöz immungloblin.

1.4.1.2. Anakinra: RA, dirençli Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoinflamatuvar, periyodik ateş sendromlarında kullanılan rekombinant IL1αR blokeridir. Makrofaj aktivasyon sendromunda denemiş olup olumlu sonuçları bulunmaktadır. Sepsiste anakinranın etkinliğini araştıran faz 3 randomize kontrollü bir çalışmanın verilerinin yeniden analizinde, IL-1 blokajının hiperinflamasyon ile seyreden olgularda sağ kalıma anlamlı katkısı olduğunu göstermiştir (21).

1.4.1.3. TNF α blokerleri: COVID-19 tedavisinde kullanımına ait bir öneri bulunmamaktadır.

1.4.1.4. Sfingosin-1-fosfat (S1P) reseptör blokeri: S1P, sitokin sentezini ve salgılanmasını arttıran bir sinyal lizofosfolipididir. İnfluenza virüs enfeksiyonunda fare modellerinde (S1P) reseptör antagonisinin proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımını azaltarak mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (22). Fingolimod (S1P reseptör antagonisti) ile ilgili klinik araştırma ise devam etmektedir (NCT04280588).

1.4.1.5. COVID-19 tedavisinde araştırılan diğer antiinflamatuvar biyolojik ajanlar: Sarilumab (IL-6R antagonisti) (NCT04315298), Bevacizumab (anti VEGF) (NCT04275414), Eculizumab

(monoklonal C5 antikor) (NCT04288713), JAK inhibitörleri (ruksolitinin ve eritoran) dir.

1.4.2. Diğer Tedavi Seçenekleri

1.4.2.1. IVIg tedavisi: 99 hastanın epidemiyolojik verilerinin tedavi protokollerinin sunulduğu bir çalışmada, %27 oranında kullanılmış ve yazarlar tarafından tedavide kullanılması önerilmiştir [5]. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir (IgA eksikliğinde kullanılmamalıdır) şeklinde öneri bulunmaktadır (23).

1.4.2.2. Kan arındırma sistemleri: Bu sistemler kandan inflamatuvar faktörleri temizleyerek sitokin fırtınasını ve inflamatuvar yanıtın verdiği hasarı azaltabilirler. Kullanımlarının ciddi COVID -19 hastalarında iyi prognoz ile ilişkilendirildiği çalışmalar olmasına rağmen kullanımları için kesin bir öneri bulunmamaktadır (24).

1.4.2.3. Konvelasan plazma transfüzyonu: Daha önce SARS, MERS, Ebola, H1N1 pandemisinde uygulanmıştır. SARS ve ağır influenza olgularında konvelasan plazma kullanımı ile ilgili yapılmış 32 çalışmanın meta analizinde erken uygulandığında mortaliteyi azalttığına ait veriler bulunmaktadır, ancak çalışmaların düşük kalitede olması, kontrollü olmaması ve yanlılık içermesi bu konuda kesin bir sonuca varmayı güçleştirmektedir (25). COVID-19 hastalarında kullanımına ilişkin belirsizlik henüz sürmektedir.

1.4.2.4. IFN λ : Tip 1 interferonların (IFN α/β) etkisini epitelyum hücrelerini aktive ederek azaltır ve nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünü inhibe ederek epitelyal hücrelerdeki antiviral genler immün sistemde aşırı uyarıma neden olmadan aktive edilir (26). SARS-CoV ve MERS-CoV epitel hücrelerini etkilediği için bunların tedavisinde INF- λ denenmiş fakat farklı tedavi rejimlerinin ve uygulanma yöntemleri nedeniyle etkinliği farklı bulunmuştur. Erken uygulama viral yükü azaltmada yararlı görülürken mortaliteye etkisi gösterilememiştir (27). Aktif COVID-19 hastalarında hiç kullanılmamış olmasına rağmen teorik olarak SARS-CoV2'nin de akciğer epitel hücrelerini etkilediği düşünülürse tedavide ideal molekül olabilir (28).

1.4.2.5. Ulinastatin: İnflamatuvar mediatörlerin üretimini ve salınmasını engelleyerek vasküler endoteli koruyan vücutta doğal olarak bulunan antiinflamatuvar maddedir. Ulinastatin, TNF- α , IL-6 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar faktörlerin düzeylerini azaltır ve antiinflamatuvar faktör IL-10 düzeylerini artırır. Deneysel modellerde, yüksek doz ulinastatinin antiinflamatuvar etkisinin hormonların etkisine eşdeğer ve yan etkilerinin glukokortikoidlere göre daha az olduğu gösterilmiştir (29). Bu nedenle, ulinastatinin COVID-19 tedavisinde yer alma beklentileri bulunmaktadır.

1.4.2.6. Kök hücre tedavisi: Mezenşimal kök hücreler (MSC) sadece kendini yenileme ve çok yönlü farklılaşma potansiyeline sahip olmaları yanı sıra güçlü antiinflamatuvar ve immün modülatör fonksiyonlara da sahiptir. MSC, T lenfositlerinin ve makrofajların anormal aktivasyonunu baskılayabilir ve sırasıyla düzenleyici T hücresi (Treg) alt kümelerine ve antiinflamatuvar makrofajlara farklılaşmasını indükleyebilir. Ayrıca IL-1, TNF- α , IL-6, IL-12 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskılayarak sitokin fırtınalarının oluşumunu azaltabilir. Aynı zamanda MSC, ARDS'yi hafifletmek, hasarlı akciğer dokularını yenilemek ve onarmak ve fibrozisi önlemek için IL-10, hepatosit büyüme faktörü, keratinosit büyüme faktörü ve VEGF salgılayabilir. Bu nedenle, MSC'nin birçok fonksiyonunun COVID-19 tedavisi için etkili bir yöntem olması beklenmektedir. Çin'de ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan olgularda mezenkimal kök hücre uygulandı ancak kesin sonuçları henüz belirtilmedi.

Sitokinler immün sistem hücreleri ve diğer birçok hücre türünden salgılanan efektif immün yanıtın oluşmasında ve düzenlenmesinde önemli rol oynayan hücreler arası mediatörlerdir. COVID-19 hastalarının bazılarında aşırı ve uzun süreli sitokin salınımı ile giden sitokin fırtınası olarak adlandırılan ARDS ve çoklu organ fonksiyon bozukluğuna yol açan klinik tablo oluşmaktadır. Sitokin fırtınasının immünomodülatörler ve sitokin antagoistleri gibi tedavilerle zamanında kontrol edilmesi, akciğer hasarını, COVID-19 mortalite ve morbiditesini azaltmada etkili olacağı görülmektedir.

2. COVID-19 VE TROMBOEMBOLİK OLAYLAR

2.1. Patofizyoloji

Ciddi COVID-19 enfeksiyonunda klinik tablo genelde solunum yetmezliği ile başlar, daha sonra çoklu organ yetmezliğine ilerler. En olumsuz prognostik belirti koagülopati gelişimidir ve insidansı belirlenmemiştir.

Trombüs oluşabilmesi için endotel hasarı, koagülasyona yatkınlık ve vasküler staz triadından oluşan temel mekanizma Virchow tarafından tanımlanmıştır. Kanıtlı bir viral enfeksiyon ve solunum yetmezliği olması nedeniyle COVID-19 hastalarının çoğu Sepsis-3 kriterlerini karşılamaktadır. Sepsiste görülen kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı yanında inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu tromboza yatkınlık oluşturmaktadır. Mikrobiyal ürünler sepsis sırasında patojene bağlı moleküler paternler (PAMP) olarak adlandırılan inflamatuvar aracılardan sentezini ve alımını indükler. Bu PAMP'lara ek olarak, hasara bağlı moleküler paternler (DAMP'lar) olarak bilinen proinflamatuvar maddeler de aktif veya hasarlı konakçı hücrelerden salınır. Hem PAMP'lar hem de DAMP'lar, konakçı bağışıklık tepkisi ile birlikte koagülasyon sistemini aktive ederek Dissemine İntravasküler Koagülopatiyeye (DIC) yol açar. Enfeksiyon nedeniyle indüklenen endotelial hücrelerin fonksiyon bozukluğu aşırı trombin üretimi ve fibrinolizin engellenmesi ile sonuçlanır, bu da COVID-19 gibi enfeksiyonlu hastada hiperkoagülabilité durumunu gösterir (30,31). Bununla birlikte, ciddi COVID-19'da gözlenen hipoksi, sadece kan viskozitesini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda hipoksi-uyarılmış transkripsiyon faktörlerine (HIF) bağlı bir sinyalleşme yolu ile trombozu uyarır (Resim 1)(32). COVID-19, aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve DIC nedeniyle hem venöz hem de arteriyel tromboembolik olaylara yatkın olabilir. Akut pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu (DVT), iskemik inme, miyokard enfarktüsü veya sistemik arteriyel emboli bu hastalarda sıklıkla görülebilmektedir. COVID-19'lu kritik hastanın pulmoner küçük damarlarında oklüzyon ve mikro

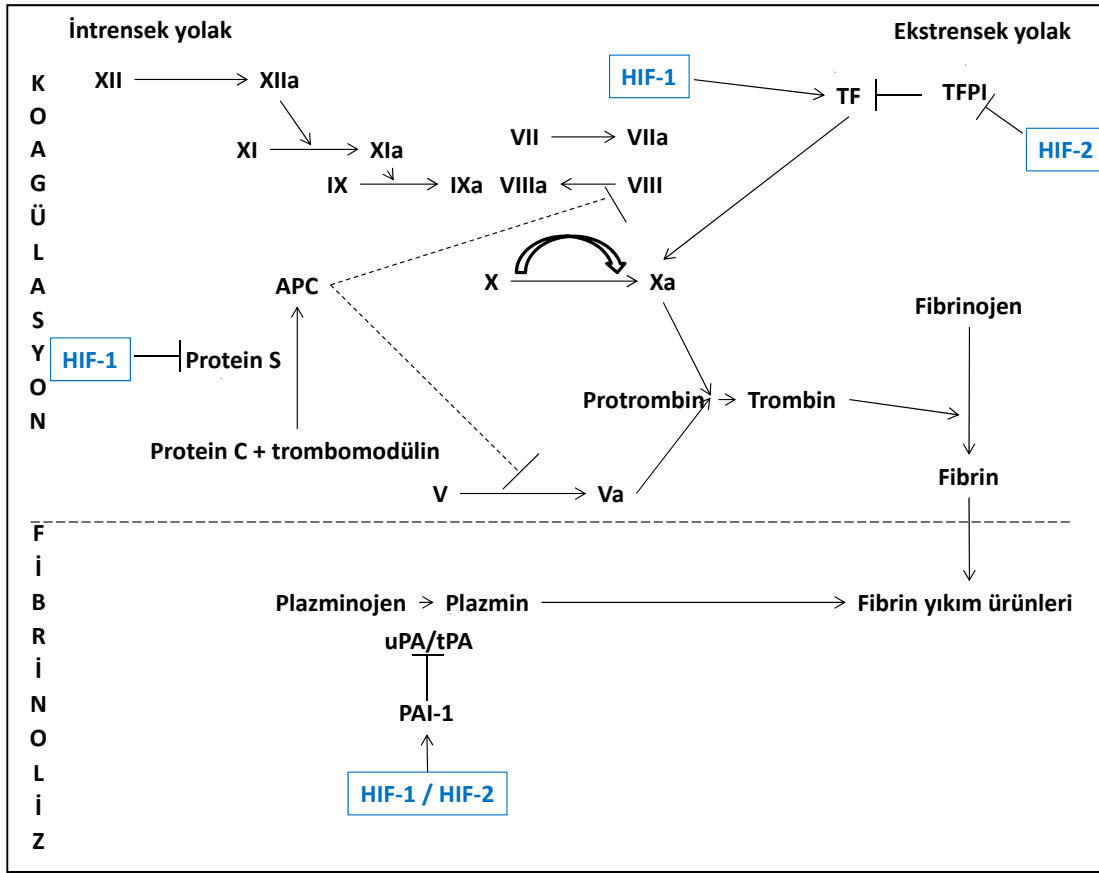
tromboz oluşumu yakın zamandaki akciğer organ diseksiyonunda bildirilmiştir (33).

Yapılan çalışmalarda ciddi COVID-19 hastalarının genellikle koagülopati ile komplike olduğu ve ölümlerin çoğunda DIC olduğu gösterilmiştir (5). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar, fulminan pıhtılaşmanın aktivasyonu ile DIC geliştirebilir ve bu da yaygın mikrovasküler tromboz ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesine neden olur. Sonuç olarak tablo trombositopeni, PT/INR'nin uzaması, PTT, D-dimer yüksekliği ve fibrinojen düzeyinin azalması şeklinde karşımıza çıkar. Hastaların periferik yaymalarında şıştositler görülebilir.

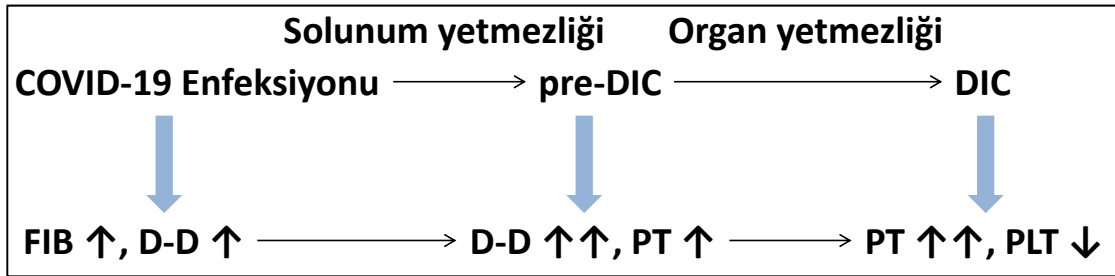
Hastaların uzun süre hareketsiz kalmaları veya hastanede yatarak tedavi sürelerinin uzun olması şiddetli COVID-19 hastalığında venöz tromboembolizm riskini arttırmaktadır. Virüsün ACE2'ye bağlanması ve enzim ekspresyonunda azalmaya yol açması ile RAAS yolağı aktifleşmektedir. RAAS aktivasyonu; trombosit adezyonu ve agregasyonu ile teorik olarak pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve fibrozis riski taşır. COVID-19 hastalığında görülen Laktat Dehidrojenaz, Ferritin, C-reaktif protein, D-Dimer ve İnterlökin artışları hastalığın proinflamatuvar ve hiperkoagülabilitéye yatkın bir durum olduğunun göstergesidir.

2.2. Koagülopati Belirteçleri

Çeşitli bulaşıcı ajanlardan sepsis gelişen hastalarda koagülopati gelişimi kötü sonuçlarla ilişkilidir(34). Güncel literatüre dayanarak, COVID-19 enfeksiyonu olan tüm hastalarda D-dimer, protrombin zamanı, fibrinojen ve trombosit sayısının (azalan önem sırası) ölçülmesi önerilmektedir (Resim 2).



Resim 1. Hipoksi-uyaran transkripsiyon faktörleri (HIF) ile koagülopati stimülasyonu



Resim 2. COVID-19 enfeksiyonunda koagülopatinin değerlendirilmesi

Özellikle anormal pıhtılaşma parametrelerini irdeleyen bir çalışmada, Tang ve ark, belirgin olarak yüksek D-dimer düzeylerini mortalite belirleyicilerinden birisi olarak belirlemişlerdir (34). Benzer şekilde, Huang ve ark, başvuruda D-dimer düzeyinin kritik bakım desteğine gereksinim duyan hastalarda, duymayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (35). Bu nedenle, D-dimer düzeyi belirgin bir şekilde yüksek olan hastaların, diğer şiddet belirtilerinin yokluğunda bile hastaneye kabul edilmeleri düşünülmelidir, çünkü bu durum artmış trombin oluşumunu belirgin olarak göstermektedir (36). Başvuru sırasında yüksek D-

dimer ve zaman içinde belirgin şekilde artan D-dimer düzeyleri yüksek mortalite ile ilişkili olup; enfeksiyon/sepsis, sitokin fırtınası ve yaklaşan organ yetmezliğinin belirteci olabilir (37).

Hastalarda yaygın olarak yapılan diğer tanı testleri protrombin zamanı ve trombosit sayısıdır. Trombositopeni genellikle sepsis mortalitesinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Trombositopeninin beş kattan fazla artması ciddi COVID-19 hastalığı riski ile ilişkilendirilmiştir. Trombosit sayımı, PT ve D-dimer düzeylerine ek olarak, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Topluluğunun (ISTH) DIC rehberinde önerildiği gibi serum fibrinojen

düzyini belirlemek de yararlı olabilir. Yapılan araştırmalarda, D-dimer ve PT'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve hayatta kalanlarda 10. ve 14. günlerde fibrinojen düzeylerinde bir azalma olduğu gösterilmiştir(35).

Hastalarda Antitrombin-3 düzeylerinde de azalma gözlemlenmiştir, ancak bu çok nadir görülür ve rutin olarak izlenmesi önerilmez. Plazma doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1, ARDS gelişmiş hastalarda, gelişmemiş hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (23).

Septik koagülopati için PT, D-dimer, trombosit sayısı ve fibrinojen düzeylerinin izlenmesi konusundaki edinilen deneyimler, hastaneye yatırılması gereken COVID-19 hastalarında prognoz belirlenmesinde yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bu parametrelerin kötüleşmesi durumunda, daha agresif kritik bakım desteği gerekli olabilir (38-40).

2.3. COVID-19 Koagülopatisinin Tedavisi

Tüm koagülopatiler için tedavide en önemlisi altta yatan durumun tedavi edilmesidir. Tromboembolik olaylar hastaneye yatan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. COVID-19 hastalarında koagülopati ortalama 7. günde karşımıza çıkmaktadır. Hastaların tanı anından itibaren koagülopati belirteçleri yakından izlenmelidir (Tablo 1). İzlem DIC skorlaması ile yapılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 1. COVID-19 izlenmesi gereken koagülopati belirteçleri

(T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 Rehberi Bilim Kurulu Çalışması, 12.04.2020)

Laboratuvar	Anlamlı sonuç
Trombosit	<100.000 / µl : (sepsis ve yüksek mortalite) <150.000 / µl : (daha ağır seyir habercisi)
PT	3 saniye uzama: (YBÜ endikasyon olasılığı olan hasta)
aPTT	5 saniye uzama
Fibrinojen	<150mg/dk (ISHT'e göre DIC tanısı, yüksek mortalite)
D-Dimer	X4 artışı (yüksek riskli hasta)

Tablo 2. ISTH DIC Kriteri (> 5 puan DIC olduğunu gösterir)

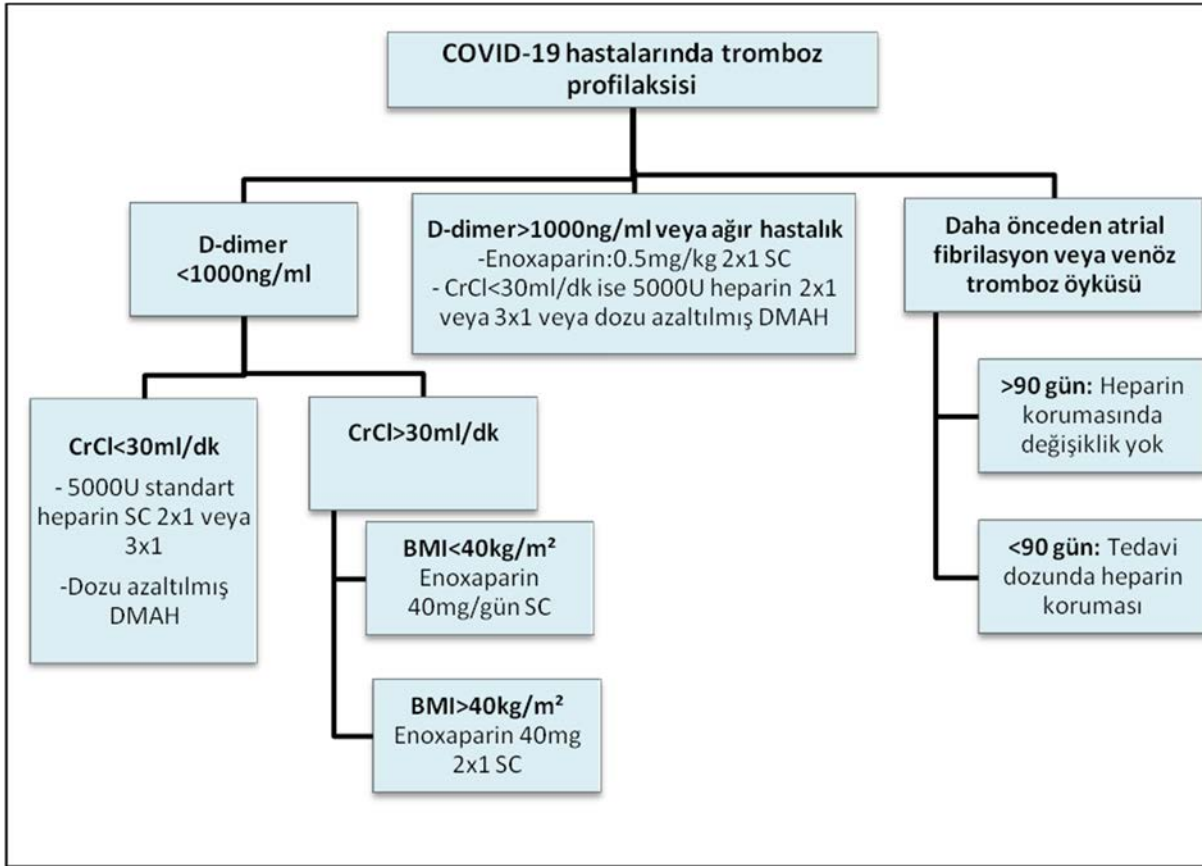
Trombosit x 10 ⁹ /L	>100 50-<100 <50	Puan 0 Puan +1 Puan +2
D-dimer/fibrin yıkım ürünleri artışı	Yok Orta derece artış Şiddetli artış	Puan 0 Puan +2 Puan +3
PT uzamış	<3 saniye 3-<6 saniye >6 saniye	Puan 0 Puan +1 Puan +2
Fibrinojen g/L	>1 <1	Puan 0 Puan +1

Herhangi bir kontrendikasyon olmayan, COVID-19 enfeksiyonu için hastaneye yatmayı gerektiren TÜM hastalarda (kritik olmayan hastalar dahil) profilaktik doz düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) başlanması önerilir (Resim 3).

Şiddetli COVID-19 olan hastalarda sepsis kaynaklı koagülopati (SIC) skoru hesaplandığında (Resim 4), (Tablo 3) DMAH ile antikoagülan tedavi belirgin şekilde daha iyi mortalite ile ilgili prognoz gözlenmiştir (41). Heparinin bu başarısında antikoagülan etkisinin yanı sıra inflamatuvar sitokinleri bağlaması, nötrofil kemotaksisini ve lökosit migrasyonunu inhibe etmesi, pozitif yüklü peptit C5a'yı nötralize etmesi ve akut faz proteinlerini sekestre etmesinin rolü de göz önüne alınmaktadır (35, 41, 42). COVID-19 ilişkili koagülopati yönetiminde (SIC kriterinin >4, D-dimer artışı) heparin tedavisinin mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir.

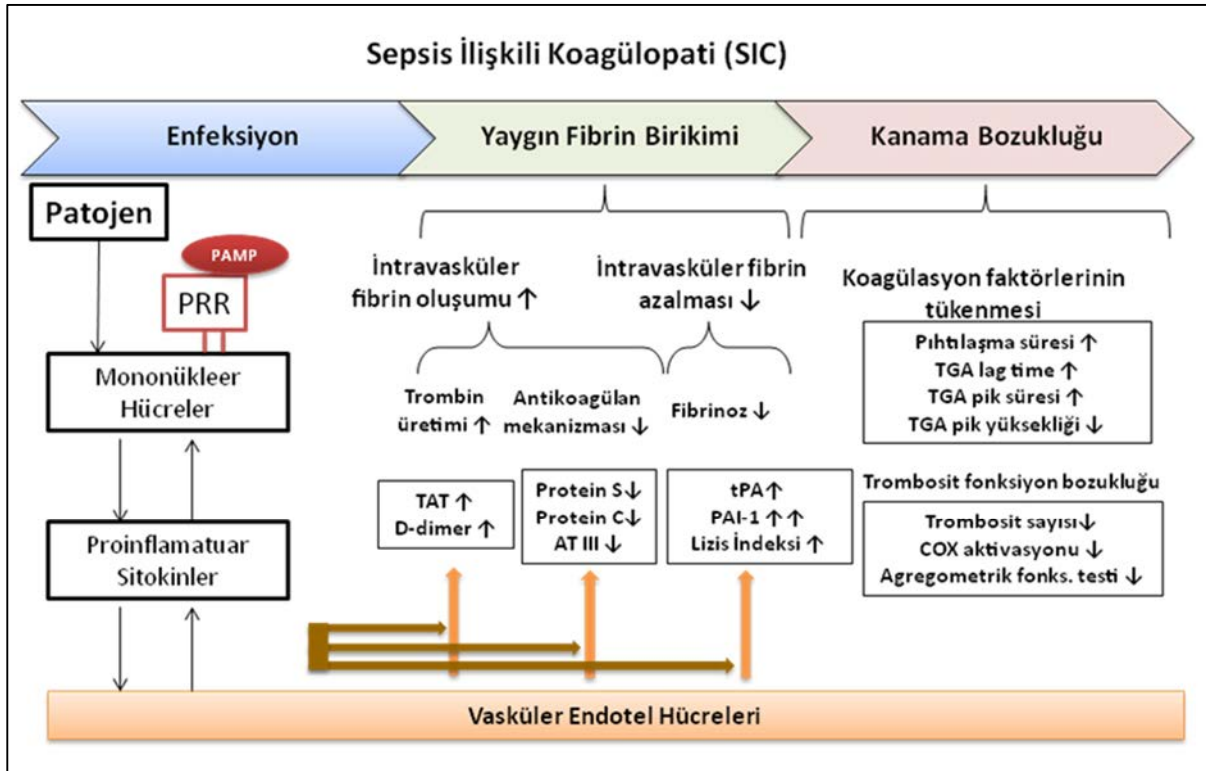
Tablo 3. Sepsisin yol açtığı koagülopati (SIC) tanısı puanlaması (>4 olması halinde tanı konulur)

	0 puan	1 puan	2 puan
PT	<1.2	>1.3	>1.4
Trombosit (x10 ⁹ /L)	>150	<150	<100
Toplam SOFA (4 kriter)	0	1	>2



(CrCl; Kreatinin klirensi, BMI; beden kitle indeksi)

Resim 3.COVID-19 hastalarında farmakolojik tromboz profilaksisi.



Resim 4. Sepsis ilişkili koagülopati (SIC)

Heparin profilaksisinin süresine hastanın tromboz riskine, mobilizasyonuna ve inflamasyon için belirteçlerin normal düzeylere dönmesine bakılarak karar verilmelidir. Heparine bağlı trombositopeni (HIT) veya heparin allerjisi gözlemlendiğinde fondaparinux kullanımı önerilir. Dipiridamol kullanımı antiinflamatuvar, antiagregan ve olası antiviral etkinliği nedeniyle Sağlık Bakanlığı rehberinde hekim kararına bırakılmıştır. COVID-19 hastalığı için kesin bir öneri bulunmamaktadır. Farmakolojik profilaksinin kontrendike olduğu hastalarda aralıklı pnömotik kompresyon cihazları veya basınçlı çorap kullanımı ile mekanik tromboz profilaksisi önerilir. Mekanik profilaksi immobil hastalarda standart farmakolojik profilaksiye ek olarak da uygulanabilir. Heparin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde aPTT, ACT, Anti-FXa, AT-3 ve trombosit düzeyleri izlenmelidir. Aktif kanama, trombositopeni, HIT ve heparine bağlı allerjisi olanlarda heparin tedavisinden kaçınılmalıdır.

Çin ve İtalya'daki deneyimler, COVID-19 enfeksiyonunun anormal pıhtılaşma parametrelerine

rağmen nadiren kanamaya yol açtığını göstermektedir. Kanama gelişirse, kan transfüzyonu ISTH yönergelerine göre septik koagülopatiye benzer ilkeler takip edilebilir. Kan bileşeni tedavisi sadece laboratuvar değerlerine bakılarak planlanmamalıdır. Kan ürünü replasmanları aktif kanaması olan, invaziv bir girişim gerektiren veya kanama komplikasyonları açısından yüksek risk altında olan kişiler için düşünülmelidir. Kanaması olmayan koagülopati/DIC hastalarında, laboratuvar parametrelerinin kan ürünleri ile düzeltilmesinin sonuçları iyileştirdiğine ait bir kanıt bulunmamaktadır.

Majör kanamalı koagülopati veya DIC olan bir hastada, trombosit sayısı $<50 \times 10^9 /L$ ise trombosit süspansiyonu; PT ve/veya aPTT uzaması, INR > 1.8 ise taze donmuş plazma ve fibrinojen düzeyi < 1.5 g/L ise fibrinojen konsantrisi veya kriyopresipitat replase edilebilir. Protein kompleks konsantrisi, rekombinant FVIIa ve traneksamik asit (TXA) etkinliği bilinmediği için önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

- Porter DL, Maloney DG. Cytokine release syndrome (CRS). (2020). <https://www.uptodate.com/contents/cytokine-release-syndrome-crs> Apr 06.
- Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 76(1); 16-32.
- Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, et al. (2004). Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immun.* 136(1); 95-103.
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J of Bio Reg and Homeo Agents*, 14;34(2).
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223); 507-513.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, et al. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Int Care Med*, doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, et al. (2020). The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J of Antimicrobial Agents*, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
- Carter SJ, Tattersall RS, Ramannan AV. (2019). Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology*, 58(1); 5-17.
- Su H, Lei CT, Zhang C. (2017). Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: an update. *Frontiers in Immunology*, 8, 405.
- Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochemical journal*, 374(1); 1-20.
- Taniguchi K, Wu LW, Grivennikov SI, et al. (2015). A gp130-Src-YAP module links inflammation to epithelial regeneration. *Nature*, 519(7541); 57-62.
- Yamada O, Ozaki K, Akiyama M, et al. (2012). JAK-STAT and JAK-PI3K-mTORC1 pathways regulate telomerase transcriptionally and posttranslationally in ATL cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 11(5); 1112-1121.
- Johnson DE, O'Keefe RA, Grandis JR (2018). Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer. *Nature Rev Clin Oncology*, 15(4); 234.
- Baskar S, Klein AL, Zeff A (2016). The use of IL-1 receptor antagonist (anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis: a narrative review. *Cardiology Research and Practice*, doi: 10.1155/2016/7840724.

15. Zeff AS, Spalding SJ (2012). Autoinflammatory syndromes: fever is not always a sign of infection. *Cleve Clin J Med*, 79(8); 569-81.
16. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*, 1-34.doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
17. Kennedy GA, Varelias A, Vuckovic S, et al.(2014). Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology*, 15(13); 1451-1459.
18. Sheng F, Han M, Huang Z, et al. (2016). Interleukin 6 receptor inhibitor tocilizumab suppresses cytokine expression, inflammasome activation and phagocytosis in a cell model of sepsis. *Die Pharm Int Journal of Pharm Sci*, 71(11); 636-639.
19. Fu B, Xu X, Wei H. (2020). Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. *Journal of Translational Med*, 18(1); 1-5.
20. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al.(2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *Journal of Med Vir*. DOI: 10.1002/jmv.25801.
21. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. (2016). Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial. *Critical Care Med*, 44(2); 275.
22. Walsh KB, Teijaro JR, Wilker PR, et al. (2011). Suppression of cytokine storm with a sphingosine analog provides protection against pathogenic influenza virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(29); 12018-12023.
23. TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü " Covid 19 Rehberi" 2020. www.saglik.gov.tr
24. Xu K, Cai H, Shen Y, et al. (2020). Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Journal of Zhejiang University (Medical Science)*, 49(1); 0-0.
25. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. (2015). The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of Infect Dis*, 211(1); 80-90.
26. Blazek K, Eames HL, Weiss M, Byrne AJ, et al.(2015). IFN- λ resolves inflammation via suppression of neutrophil infiltration and IL-1 β production. *Journal of Exp Med*, 212(6); 845-853.
27. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al.(2020). Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*, 70(9); 1837-1844.
28. Ye Q, B Wang, J. Mao.(2020) The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infection*. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
29. Ju M, He H, Chen S, Liu Y, et al.(2019). Ulinastatin ameliorates LPS-induced pulmonary inflammation and injury by blocking the MAPK/NF- κ B signaling pathways in rats. *Molecular Med Reports*, 20(4); 3347-3354.
30. Levi M, van der Poll T (2017). Coagulation and sepsis. *Thrombosis Research*, 149; 38-44.
31. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. (2019). Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Annals of Intensive Care*, 9(1);19.
32. Gupta N, Zhao YY, Evans CE(2019). The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*. 181;77-83.
33. Luo W, Yu H, Gou J, et al.(2020). Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Pathology Pathobiology*, 2020020407.
34. Tang N, Li D, Wang X, et al.(2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Doi: 10.1111/jth.14768
35. Huang C, Wang Y, Li X, et al.(2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223); 497-506.
36. Thachil J, Tang N, Gando S, et al.(2020). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14810> Doi: 10.1111/jth.14810.
37. Taylor Jr, Toh CH, Hoots KW, et al.(2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 86(11); 1327-1330.
38. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al.(2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*, 145(1); 24-33.
39. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al.(2012). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis Research*, 129(5); e177-e184.
40. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, et al.(2017). New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis

- definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ open*, 7(9); e017046.
41. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. February 28, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
42. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ(2017). More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(03); 437-444..

COVID-19'dan Korunmada Etkili Yaklaşımlar

Arş. Gör. Halit Emin Alıcılar, Prof. Dr. Meltem Çöl

2019 yılının sonunda Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde tespit edilen ve kısa sürede bütün Dünyaya yayılarak "pandemi"ye yol açan COVID-19, çok önemli ve çok acil bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Hastalıkla ilgili bir yandan mevcut hastaların tedavisi ve virüsün yayılımının önüne geçilmesi için çabalar sürerken bir yandan da yeni bilgiler edinilmekte, bilimsel çalışmalar yapılmakta, yaklaşımlar sıklıkla güncellenmektedir. Her saat güncellenen verilerin, her gün yenilenen bilgilerin ışığında gerek sağlık çalışanları gerek halk, önlemler konusunda kendini sürekli yenilemek durumundadır. Böylesi acil durumlarda kanıta dayalı üretilmesi gereken bilgilerin en büyük düşmanı ise konunun uzmanı olmayan, eksik bilgi sahibi kimselerin veya provokasyon amaçlı, çıkarları doğrultusunda yanlış bilgi üreten kişilerin söylemleridir. Gerek televizyon, gazete gibi medya araçlarında gerekse sosyal medya aracılığıyla bazı yanlış ya da faydası olmayan uygulamalar önerilmektedir. Bu bağlamda doğru bilgiye ulaşmak adına bilimsel kanıtlardan uzaklaşmaması, aktarılan bilgilerin kaynağının kontrol edilmesi ve süzgeçten geçirilmesi gerekmektedir.

1. KORUNMA

COVID-19 insandan insana çok hızlı biçimde bulaşabilen ve bu özelliğiyle çok sayıda insanı enfekte edip asemptomatik vakadan fataliteye kadar uzanan sonuçlara yol açabilen bir hastalıktır. Mevcut durumda henüz bir aşısı bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalığı önlemede elimizdeki en etkili yöntem korunmadır. Korunma ile salgının etkilerini azaltmak, vaka ve ölümleri engellemek amaçlanmaktadır. Korunma önlemleri uygun biçimde uygulandığı takdirde hastalığın bir anda çok sayıda insana yayılmasının ve sağlık sistemlerini zor duruma sokmasının önüne geçilebilir. Sağlık sistemlerinin kapasitelerinin zorlanmaması, herkesin en etkili tedaviye ulaşabilmesi ve hastalığı en az hasarla atlatabilmesi açısından önemlidir.

Hastalıktan korunmanın en önemli yolu virüse maruz kalmamaktır (1). Mevcut kanıtlara göre SARS-CoV-2 insanlar arasında esas olarak damlacık ve temas yoluyla bulaşmaktadır. Bulaş, hasta kişinin solunum yollarından yayılan damlacıkların direkt olarak solunmasıyla

oluşabileceği gibi damlacıkların bulaştığı yüzeylerle temasın ardından ellerin ağız, burun gibi mukozalara götürülmesiyle de mümkündür (2). Hastalarda semptomlar oluşabilmekle birlikte asemptomatik hastaların da bulaştırıcılığı oldukça yüksektir. Bu nedenle semptomu olsun veya olmasın herkesin korunma önlemlerine uyması büyük önem taşımaktadır. Bulaş yöntemleri dikkate alındığında etkili yöntemlerin başında el hijyeni ve sosyal izolasyon gibi önlemler gelmektedir.

1.1 El Hijyeni

Bulaş yollarına yönelik etkili yöntemlerin başında ellerin sık sık yıkanması gelir. El yıkamak, elde bulunması muhtemel virüslerin öldürülmesinde çok etkilidir (3). Etkili bir el yıkama için eller en az 20 saniye sabun ve su ile yıkanmalıdır (4). Normal sabun kullanımı virüsün öldürülmesi için yeterli olup ayrıca antiseptik gibi özellikli sabunların kullanılmasına gerek yoktur. Su ve sabuna ulaşamayan durumlarda ise en az %60 alkol içeren el dezenfektanlarının kullanımı önerilir (1,5). Dezenfektanın ellerin tüm yüzeylerine

sürülmesi ve kuruyana kadar birbirine sürtülmesi gerekir.

El temizliğine ek olarak ellerin gün içerisinde yüz, göz, ağız ve burun ile temas etmemesine dikkat edilmelidir (1,3). Eller virüsün taşınmasına kolaylıkla aracılık edebilir. Ellerin mukozalarla teması virüsün vücuda girmesine ve hastalığın gelişmesine neden olabilir. Ayrıca damlacıkların ellere bulaşmasını ve çevreye yayılmasını önlemek adına öksürür, hapşırırken ağız ve burnun mendil ile kapatılması ve mendilin çöpe atılması, mendil olmayan durumlarda ise dirsek içiyle kapatılması gereklidir (3).

El hijyeni açısından halka açık alanlarda eldiven takılması yeterli bir önlem değildir. Kısa süreli kullanımlarla elde bulunması muhtemel damlacıkların etrafa bulaşması ya da etraftaki damlacıkların ele bulaşması önlenemez. Ancak virüsün sadece el temasıyla vücuda girmesi mümkün değildir. Eldiven kullanırken ellerin yüzle temasından kaçınılmasa hiçbir koruyuculuğu olmaz. Ellerin düzenli olarak yıkanması, eldiven kullanımına göre çok daha etkili bir yöntemdir. Ayrıca eldiven kullanımıyla kişide oluşan hijyen algısı da riskli davranışların artmasına yol açabilir (3).

1.2 Sosyal Mesafe ve İzolasyon

Virüs damlacık yoluyla 1-2 metre mesafeye kadar yayılabilmektedir. Bu nedenle en önemli korunma yöntemlerinden biri de sosyal mesafeyi korumaktır. En az 2 metrelik mesafenin günlük hayatta alışkanlık haline getirilmesi, toplum içerisinde yakın temaslardan kaçınılması önemlidir (1). Semptomu olmayan kişilerin de bulaştırıcı olabileceği unutulmamalıdır. Mümkün olduğunca sosyal izolasyon sağlanmalı, başka insanlarla temas etmemek adına gerekmedikçe evden çıkılmamalıdır. Evden çıkmak gerekiyorsa kalabalık alanlardan uzak durulmalı, toplu taşıma araçlarının kullanılmasından kaçınılmalı, zorunlu değilse seyahat edilmemelidir.

Okullar ve iş yerleri insanların en çok bir arada bulunduğu ve yakın temas kurduğu alanlardır. Bu nedenle sosyal izolasyona yönelik olarak çalışma yapısı uygun olan bütün iş yerlerinde uzaktan çalışma yöntemine geçilmelidir. Hastalığın çocuklardaki etkileri zayıf olsa da çocukların

erişkinlere bulaştırma ihtimali göz önünde bulundurularak okulların kapatılması önemlidir. Kitlesel toplantılar ve etkinlikler askıya alınmalıdır. Mümkün olduğunca fazla insanı kapsayacak şekilde sokağa çıkma yasakları uygulanmalıdır. Ayrıca halkın COVID-19'un ciddiyetinin farkında olmasını sağlamak gerekmektedir. Bu tür kitlesel önlemlerin uygulanmasında toplumun katılımını sağlamak, daha fazla yayılmayı geciktirmek ve azaltmak için anahtardır (6).

1.3 Çevre Temizliği

Bir diğer etkili önlem ise sıklıkla temas edilen yüzeylerin düzenli olarak temizlenmesi ve dezenfekte edilmesidir. Hastalığın temasla bulaşı düşünüldüğünde çevre temizliği el hijyenine büyük katkı sağlar. Toplumsal alanların temizliğine önem verilmeli, ulaşım araçları sık sık havalandırılmalı, ortak kullanılan yüzeyler dezenfekte edilmelidir (7). Ev içerisinde de benzer şekilde temizlik önlemleri uygulanmalıdır. Pencereilerin açılarak tüm ortamların düzenli olarak havalandırılması önemlidir. Masalar, kapı kolları, aydınlatma düğmeleri gibi temasın çok sık olduğu alanların temizliğine özen gösterilmelidir. Temizlikte sulandırılmış çamaşır suları kullanılabileceği gibi alkolü solüsyonlar kullanılacaksa en az %70 alkol içermesine dikkat edilmelidir (1).

1.4 Maske Kullanımı

Maske kullanımı, virüsün bulaş yoluna yönelik bir bariyer oluşturmaktadır. İlk etapta yalnızca hastaların ve hastaya bakım verenlerin maske takması önerilmiştir. Bu sayede gereksiz maske kullanımının önüne geçmek ve ihtiyacı olan insanların maskeye ulaşmasını engellemek amaçlanmıştır. Ancak hastalığın daha çok yaygınlaşması ve asemptomatik bulaştırıcılığın da yüksek olmasıyla farklı öneriler gündeme gelmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalara ve bakım verenlere tıbbi maske kullanımını önermektedir(8). Tıbbi maske kullanımı COVID-19 yayılımını sınırlayabilmektedir. Ancak maske takmak tek başına kullanıldığında etkili bir yöntem değildir (8,9). DSÖ özellikle tıbbi maske takan kişilerin el hijyeni ve sosyal mesafe gibi önlemleri göz ardı

etmemesini ve yanlış bir güvenlik algısı oluşmaması gerektiğini vurgulamaktadır.

Maske kullanımı uygun takma ve çıkarma yöntemleriyle uygulanmalıdır. Maske takmadan önce eller yıkanmalıdır. Maske ile ağız ve burun tamamen kapatılmalı, arada boşluk kalmamalıdır. Tıbbi maske nemlendiği anda değiştirilmeli, bu işlem sırasında maskenin önüne dokunmadan arkadan çıkarılarak kapalı bir çöp kutusuna atılmalıdır. Tek kullanımlık maskelerin tekrar kullanılması uygun değildir (8).

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ise toplu alanlarda sağlıklı kişilerin de maske takmasını önermektedir (1). Özellikle asemptomatik bulaşın sıklığı nedeniyle kendini hasta hissetmeyen bireyler için de maske kullanımı önemlidir. Toplumda kullanım açısından tıbbi maske kısıtlı olduğunda kumaş maskeler önerilmektedir. Bu maskeler çamaşır makinesinde uygun şekilde yıkanmadan tekrar kullanılmamalıdır (10). CDC de maskenin sosyal mesafenin yerini tutmayacağını, önceliğin el hijyeni ve sosyal mesafe önlemleri olduğunu vurgulamaktadır.

1.5 Sağlık Çalışanlarının Korunması

Sağlık çalışanları için kaynaktan kontrolün sağlanması adına etkili korunma yöntemlerinin başında kesin ya da olası vakalar için izolasyon ortamı oluşturmak ve bu ortama giren insan sayısını kısıtlamak gelmektedir (11). Buna yönelik olarak sağlık kuruluşlarında triyaj ve erken tanı uygulamalarıyla hastaların saptanması ve bir an önce izolasyon uygulamalarının başlaması önemlidir (9). Bunun yanı sıra sahada, hasta takibi ve filyasyon çalışmaları sırasında da sağlık çalışanlarının uygun ekipmanla korunması gereklidir.

Sağlık kuruluşlarında hasta geçişinin olduğu tüm alanlarda tıbbi maske takılmalıdır. Triage yapan sağlık çalışanları tıbbi maske ve gözlük takmalı; kesin COVID-19 vakalarıyla yakın temasta olanlar ise tıbbi maske, önlük, eldiven ve yüz koruyucu/gözlük kullanmalıdır (12). N95 maske kullanımı ise aerosol oluşumuna yol açan trakeal aspirasyon, bronkoskopi gibi işlemler sırasında gereklidir(13). Ayrıca tüm

hastalar için el hijyeni gibi standart önlemlerin uygulanması unutulmamalıdır.

Kişisel koruyucu ekipmanlara ek olarak sağlık çalışanlarının bağışıklıklarının korunması da önem taşımaktadır. Bu anlamda sağlık çalışanlarının çalışma sürelerinin makul seviyelerde tutulması, gerekli ihtiyaçlarının ve tıbbi ekipmanların sağlanmasının yanı sıra ruh sağlığının korunması gerektiği de unutulmamalıdır.

1.6 Hastaların İzolasyonu ve Temaslı Takibi

Salgının kontrol altına alınmasında hastaların saptanması ve uygun koşullarda izole edilmesi büyük önem taşımaktadır. Ne kadar çok hasta tanı alır ve izole edilirse, bulaş da o kadar azalacaktır. Hastalığın kaynağını bulmak için filyasyon çalışması yapılması, kaynağın aranması gerekmektedir. Kesin tanı alan COVID-19 hastaları büyük ölçüde hastanelerde izole edilmelidir ancak hastaların büyük bir kısmı hafif düzeyde seyrettiği için bu tür hastalar uygun izolasyon koşulları sağlarsa evde takip ve tedavi edilebilir. Uygun koşulu olmayanların belli merkezlerde izolasyonu sağlanmalıdır. Ülkeler bu konuda farklı yaklaşımlar sergileyebilmektedir.

Hastanede takipli COVID-19 hastaları mümkünse izole olarak ayrı bir odada izlenmelidir. İzolasyonun mümkün olmadığı durumlarda diğer hastalarla aralarında en az 1-1,5 metre mesafe olacak şekilde ayrılmalıdır. Kullanılacak tıbbi malzemeler hastaya özel olmalıdır. Bakım veren sağlık çalışanları gerekli kişisel koruyucu önlemleri almalıdır (2).

Evde takipli COVID-19 tanılı bireylerin diğer ev sakinlerinden ayrı odada bulunması, tıbbi maske takması ve temizlik kurallarına özen göstermesi gerekmektedir. Hastanın evine ziyaretçi kabul edilmemelidir. Odalar iyi havalandırılmalı, hasta kişisel eşyalarını başkalarıyla paylaşmamalıdır (13). Hastaların çamaşırları ayrı makinede 60-90 derecede yıkanmalıdır (2). Ayrıca bir dezenfeksiyon işlemine gerek yoktur.

COVID-19 hastasıyla temaslı veya yakın temaslı olan bireylerin temastan sonraki en uzun inkübasyon süresi olan 14 gün boyunca takip edilmesi diğer insanların korunması açısından önemlidir. Bu sürede evden çıkmamaları,

semptomlar açısından izlenmeleri gerekir (2). Temasluların korunma önlemleri de alınarak, evde kalmaları sağlanmalıdır. Bu yaklaşım diğer insanlarla teması önleyerek hastalığın yayılımını azaltacaktır (13). Riskli bölgelerden seyahat edenlere yönelik de karantina uygulamaları yapılmaktadır. Ayrıca kesin tanı vakaların tespit edildiği alanlarda bölgesel karantina önlemleri de uygulanabilir. Karantina uygulamaları; apartman, mahalle, şehir karantinası şeklinde lokal olarak da uygulanabilmektedir.

1.7 Yanlış Uygulamalardan Kaçınma

Özellikle halk arasında bilimsel olmayan kaynaklardan yayılan ve çeşitli umutlarla korunmaya yönelik olarak yapılan farklı uygulamalar bulunmaktadır. Bunların birçoğunun yararlı olduğu gösterilmemiştir. Halkın etkili olmayan önlemlere karşı uyarılması ve doğru önlemlerin vurgulanması önemlidir.

Burnun düzenli olarak tuzlu suyla yıkanmasının ya da sirke kullanımının virüsten koruduğuna dair bir kanıt yoktur (14,15). Sarımsak, bazı antimikrobiyal özelliklere sahip olabilen sağlıklı bir besindir. Bununla birlikte, mevcut salgından sarımsak yemenin insanları koruduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (14). Çiğ veya az pişmiş hayvan ürünleri yemekten kaçınılmalıdır (4). Sebze ve meyveleri temizlemeden önce eller sabun ve suyla yıkanmalıdır. Sebze ve meyvelerin ise sadece su ile yıkanması yeterlidir (3). Kelle paça çorbası gibi bağışıklığı güçlendirdiği düşünülen gıdalarla ilgili de bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. Bağışıklık sistemini güçlendirmek için besin desteği veya vitamin takviyelerine ihtiyaç yoktur. Bu konuda en etkili yöntemler dengeli beslenme, fiziksel egzersiz ve sağlıklı uyku düzenidir. Yeterli dinlenme, hastalıktan korunmada tavsiye edilen etkin önlemlerdendir (16).

SARS-CoV-2'nin sıcak ve nemli iklime sahip bölgelerde bulaşabileceği bilgisi yanlıştır. Mevcut bilgilere göre virüs her ortamda bulaşabilmektedir. Buna karşın virüsten korunmak adına güneş altında durmanın ya da fazla sıcak suyla banyo yapmanın da etkisi bulunmamaktadır. Aynı şekilde soğuk hava ve kar yağışının virüsü öldürdüğüne dair inanış da kanıta dayalı değildir (14). Vakaların hem sıcak hem de soğuk iklime sahip ülkelerde bildirildiği unutulmamalıdır. 2003 yılındaki SARS salgını sıcaklık gibi iklim kaynaklı sebeplerle değil, yoğun ve etkili önlemlerle durdurulmuştur (17).

UV radyasyon cilt tahrişine neden olabileceğinden, UV lambalar elleri veya cildin diğer bölgelerini sterilize etmek için kullanılmamalıdır. Vücuda alkol veya klor püskürtmek, vücuda girmiş olan virüsleri öldürmez. Bu tür maddelerin püskürtülmesi özellikle mukozalara zararlı olabilir (14).

2. SONUÇ

Hastalıktan korunmada ve salgınla mücadelede yanlış bilgidan uzak durmak çok önemlidir. Eksik bilgiler ve kanıta dayalı olmayan yaklaşımlar nedeniyle veya panik ortamından çıkar sağlamak adına yapılan spekülatif öneriler bilimsellikten uzak olup bu tür açıklamalar toplumda yarardan çok zarara yol açmaktadır. Bu doğrultuda medyada konunun uzmanı olmayan kişilerin güvenilir olmayan açıklamalarda bulunmasının önüne geçilmelidir. En doğru bilgilerin konuyla ilgili alanında yetkin uzmanlar tarafından verileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Hastalığa karşı alınması gereken önlemlerin basit ve net olduğu, doğru önlemlerin uygulanmasının önemli olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Centers for Disease Control and Prevention. (2020, Apr 13). How to protect yourself & others. Erişim adresi (19 Nisan 2020): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020, Apr 14). COVID-19 (SARS-CoV2 enfeksiyonu) rehberi. Erişim adresi (19 Nisan 2020): https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
- World Health Organization. (2020, Mar 31). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. Erişim adresi (19 Nisan 2020): <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (yeni koronavirus hastalığı)'na yakalanmamak için öneriler. Erişim adresi (19 Nisan 2020): <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-yeni-koronavirus-hastaligi-na-yakalanmamak-i-cin-oneriler>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2020, Apr 1). Cleaning and disinfection for community

- facilities. Erişim adresi (19 Nisan 2020): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/cleaning-disinfection.html>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. (2020, Mar 12). Rapid risk assessment: novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update. Erişim adresi (18 Nisan 2020): <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-increased>
 7. Centers for Disease Control and Prevention. What every American and community can do now to decrease the spread of the coronavirus. Erişim adresi (19 Nisan 2020): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/workplace-school-and-home-guidance.pdf>
 8. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: when and how to use masks. Erişim adresi (19 Nisan 2020): <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>
 9. World Health Organization. (2020, Apr 6). Advice on the use of masks in the community, during home care and in healthcare settings in the context of the novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Erişim adresi (19 Nisan 2020): [https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications-detail/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak)
 10. Centers for Disease Control and Prevention. (2020, Apr 13). Use of cloth face coverings to help slow the spread of COVID-19. Erişim adresi (18 Nisan 2020): <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/diy-cloth-face-coverings.html>
 11. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. (2020, Mar 19). COVID-19 salgınında sağlık çalışanlarının sağlığını korumaya yönelik önleyici yaklaşım. Erişim adresi (18 Nisan 2020): <https://korona.hasuder.org.tr/covid-19-salgininda-saglik-calisanlarinin-sagligini-korumaya-yonelik-onleyici-yaklasim/>
 12. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020, 13 Nisan). COVID-19 hastalığına yönelik sağlık kuruluşu, personel ve faaliyet türüne göre kullanılması önerilen koruyucu ekipmanlar. Erişim adresi (19 Nisan 2020): https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/d-epo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/KISISSEL_KORUYUCU_EKIPMAN_KULLANIMI.pdf
 13. World Health Organization. (2020, Apr 6). Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages. Erişim adresi (19 Nisan 2020): [https://www.who.int/publications-detail/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)-and-considerations-during-severe-shortages](https://www.who.int/publications-detail/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages)
 14. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: myth busters. Erişim adresi (18 Nisan 2020): <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
 15. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 halka yönelik sıkça sorulan sorular. (2020). Erişim adresi (18 Nisan 2020): <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/ssss/halka-yonelik.html>
 16. Sun P., Lu X., Xu C., et al (2020). Understanding of COVID-19 based on current evidence. J Med Virol, 1-4. doi:10.1002/jmv.25722
 17. Lipsitch, M. Seasonality of SARS-CoV-2: will COVID-19 go away on its own in warmer weather?. *Center for Communicable Disease Dynamics*. Erişim adresi (18 Nisan 2020): <https://ccdd.hsph.harvard.edu/will-covid-19-go-away-on-its-own-in-warmer-weather/>

Üçüncü Basamakta COVID-19 Hazırlığı

Öğr. Gör. İrem Akdemir Kalkan, Öğr. Gör. Ezgi Gülten,
Prof. Dr. Alpay Azap

COVID-19 salgını; Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde başlamıştır. Hızla tüm dünyaya yayılan bu yeni enfeksiyon hastalığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından 30 Ocak 2020'de uluslararası acil halk sağlığı sorunu ve 11 Mart 2020 tarihinde de pandemi olarak ilan edilmiştir. Dünya tarihinin 21. yüzyılda karşılaştığı en ciddi pandemi olan COVID-19 süresince yaşamaya devam eden gelişmeler gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerde bölgesel, ülkesel ve global ölçekte pandemi hazırlık sürecinin enfeksiyonun yönetiminde kritik bir role sahip olduğunu gözler önüne sermektedir.

Ülkemizde sağlık hizmeti veren kurumların en üst basamağı olan üçüncü basamak hastaneler her türlü tıbbi müdahalenin yapılabildiği merkezlerdir. Bu nedenle üçüncü basamak sağlık hizmeti veren kurumlar kitlesel etkilenmeye neden olan pandemi sürecinde hem ayaktan hasta takibinde hem de yatırılarak izlenmesi gereken hastaların izleminde aktif ve öncü rol almaktadırlar. Tüm salgın hastalıklarda olduğu gibi; COVID-19 için de sağlık bakımı veren kuruluşlarda etkin ve doğru bir hazırlık süreci, hastalığın yayılmasını önlemeye, hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azalmasına, sağlık çalışanının sağlığının korunmasına ve sağlık sisteminin işlerliğinin devam etmesine katkı sağlamaktadır. Üçüncü basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda, COVID-19 pandemisinde atılması gereken adımlar Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Üçüncü basamak sağlık kurumlarında pandemi hazırlığı

1. YÖNETİMSEL ORGANİZASYON

Kurumların pandemi sürecini yönetecek komisyonun, komisyonda yer alan kişilerin ve bu kişilerin görev dağılımlarının net ve anlaşılır biçimde belirlenmesi gerekmektedir. “COVID-19 eylem planı komisyonu” adı altında oluşturulabilecek bu organizasyon şeması planların uygulanmaya konulmasını, sağlık çalışanlarının çalışma düzeninin pandemiye uygun olarak planlanmasını, sağlık hizmet sunumunun pandemiye uygun olarak düzenlenmesini, triyaj planlamasının gerçekleştirilmesini, enfeksiyondan

korunma ve kontrol önlemlerinin uygulanmasını ve vakaların güncel algoritmalara göre takip edilmesini kolaylaştıracaktır.

Pandemi sürecinin ülkemizde ve bölgemizdeki gelişimini tam olarak tahmin etmek mümkün olmadığından, global veriler de göz önüne alınarak, “COVID-19 eylem planı komisyonu” aşamalı ve esnek stratejiler üretebilecek yetki ve donanıma sahip kişilerden oluşturulmalıdır. Bu stratejilerin yeni ortaya konabilecek bilgiler ışığında değiştirilebileceği, gerek komisyon gerekse

kararları uygulayacak birim ve kişiler tarafından kabul edilmelidir.

2. İLETİŞİMİN SAĞLANMASI

Pandemi süresince, toplum sağlığını tehdit eden bu yeni durum karşısında gerekli savunmanın sağlanmasında, kurum içi ve kurumlar arası eşgüdümlü iletişim kritik role sahiptir. Ancak bu biçimde alınan kararlar sağlık bakımı zincirinin halkalarını oluşturan her birim ve birey tarafından benimsenebilir, uygulama doğru ve eksiksiz bir biçimde yapılabilir.

Sağlık bakım hizmeti veren kurumlarda, “COVID-19 eylem planı komisyonu” tarafından belirlenecek kurum içi iş akışı doğrultusunda, görevli kişilerin iletişim bilgilerini içeren listeler ve acil durumlarda aranması gereken tüm numaralar listelenmelidir. Bu iletişim bilgileri, gerektiğinde ilgili birimler tarafından kullanılmak üzere ulaşılabilir hale getirilmelidir.

3. HASTA YÖNETİMİNİN PLANLANMASI

3.1. Elektif işlemlerin ertelenmesi

Pandemi süresince hem sağlık çalışanlarının çalışma gücünün hem de tıbbi malzeme ve ekipmanların mevcut acil durumun yönetilmesine odaklanarak düzenlenmesi amacıyla elektif tüm tıbbi ve girişimsel işlemler ertelenmelidir. Bu düzenleme aynı zamanda sağlık hizmeti veren kurumlara başvuran bireylerin salgından etkilenmesini de önlemeyi amaçlamaktadır.

3.2. Triyaj ve ilk değerlendirme düzeninin sağlanması

Sağlık bakımı hizmetlerinin beşeri ve doğal afette devam etmesi gerekmektedir. Üçüncü basamak hastaneler de dahil olmak üzere, sağlık hizmeti veren tüm kurum ve kuruluşlar insani ve teknik tüm donanımlarını buna göre düzenlemelidir.

COVID-19 pandemisi sırasında sağlık bakım hizmeti veren kurumlar, kurumlara giriş-çıkış yapılan yerleri sınırlandırmalıdır. Mümkünse, sağlık çalışanlarının ve kurumlara başvuran hastaların giriş-çıkış kapıları birbirinden

ayrılmalıdır. Hem sağlık çalışanlarının hem de sağlık bakımı için başvuran bireylerin hastaneye girdikleri kapılarda, daha önce bu görev için eğitilmiş olan sağlık çalışanları tarafından, SARS-CoV-2 enfeksiyonuna ilişkin en belirgin şikayet ve bulgular (ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı) açısından sorgulanması sağlanmalıdır. Herhangi bir şikayet ve bulgunun varlığı durumunda, bireyler sağlık kurumları tarafından COVID-19 olası/kesin vakalarının değerlendirilmeleri için ayrılmış olan bölümlere yönlendirilmelidir.

3.3. Yataklı servis imkanlarının belirlenmesi

Pandemi süreci söz konusu olduğunda sağlık hizmeti veren her bir kurumunun ödevi; kendi imkan ve yapılanmasına özel bir planlama yapmaktır. Bu planlama yapılırken; hastanenin toplam yatak kapasitesi, mimari koşulları ve pandemi süresince devam etmesi toplum sağlığı açısından zaruri olan diğer tüm tıbbi işlemler göz önünde bulundurulmalıdır. Buna göre; sağlık kurumlarında “pandemi servisi” olarak ayrılan bölümler ve bunların yatak kapasitelerinin belirlenmesi, bu kapasiteler hakkında kurum içi ve kurumlar arası bilgilendirmenin sağlanması oldukça önem taşımaktadır.

3.3.1. Hasta odalarının düzenlenmesi

Güncel bilgiler ışığında; COVID-19’dan korunmak için damlacık ve temas izolasyonu önlemlerine uyulması gerekmektedir. Olası/kesin COVID-19 hastalarının izlemi için ayrılan yataklı servislerin, henüz hastaların kabulü gerçekleşmeden önce, buna göre tasarlanması gerekmektedir. Hastalar mümkünse tek kişilik odalarda takip edilmelidir. Hasta odalarının kapısına temas (kırmızı yıldız) ve damlacık (mavi çiçek) izolasyonunu belirten görsel kartlar mutlaka asılmalıdır.

Yataklı servislerin düzenine uygun olarak, kişisel koruyucu ekipmanlar hasta odalarına girecek tüm sağlık çalışanlarının kullanımına hazır olacak şekilde, hasta odasına girmeden hemen önce kapıda hazır olarak bulunmalıdır.

Olası/kesin COVID-19 hastalarına triyaj alanlarında, hastaneye kabullerinde ve kabulleri sonrası belirli aralıklarla yenilenmek üzere tıbbi maske sağlanmalıdır. Hastalar, odalarına sağlık çalışanları girdiğinde maskelerini takmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

3.3.2. Kohortlama

Kohortlama; aynı enfeksiyöz hastalığa ait bireylerin aynı alanda izlenmesi olarak tanımlanabilir. Her ne kadar öncelikli tercih olası/kesin COVID-19 vakalarının kendilerine özel ayrılmış bir odada izlenmesi olsa da pandeminin önceden tahmin edilemeyen seyri vakaların aynı odada takibini zorunlu kılabilir. COVID-19 enfeksiyonu için kohort takibi; kesin COVID-19 enfeksiyonu tanısı olan bireylerin bir arada izlenmesi için uygulanabilir.

3.3.3. Ziyaretçi kısıtlaması

COVID-19 salgınında toplum sağlığının korunması açısından sosyal mesafenin korunması çok önemlidir. Hastanede gerek olası/kesin COVID-19 gerekse diğer tıbbi nedenlerle takip edilen hastaların ziyaretçi kabulü sosyal mesafeyi ihlal eden bir durumdur. Hasta ve yakınlarının sağlığını korumak için pandemi süresince ziyaretçi/refakatçi girişi ve çıkışları sınırlandırılmalıdır.

3.3.4. Hasta yakınlarının bilgilendirilmesi

Pandemi sırasında hasta yakınlarının bilgilendirilmesi için sistematik bir yol izlenmelidir. Normal şartlar altında bilgilendirme için ideal olan yüz yüze görüşme ortamının sağlanmasıdır. Ancak pandemi süresince hasta yakınlarının sağlığını korumak için bunun yerine telefonla bilgilendirme saatlerinin belirlenmesi ve bilgilendirme için ulaşılabilecek numaraların hasta yakınlarına duyurulması iletişimin aksamaması açısından önemlidir. Bilgilendirme yapılırken hastanın tıbbi durumunun yakınlarının anlayabilecekleri şekilde net cümlelerle ifade edilmesi önem taşımaktadır.

3.4. Yoğun bakım imkanlarının belirlenmesi

Tüm sağlık hizmeti veren kurumlar pandemi sırasında ne kadar hastaya kaçınıcı seviye yoğun bakım desteği verebileceğini belirlemelidir. Hastanenin mekanik ventilatör sayısı başta olmak üzere yoğun bakım hasta takibinde gerekli olabilecek tüm tıbbi malzemelerin sağlanması ve devamlılığı önemlidir. Yine aynı şekilde yoğun bakım hasta takibinde gerekli olacak tüm ilaçların da hastane eczanesinde hazır bulunması gerekmektedir.

4. ÇALIŞAN PLANLANMASI

Toplum sağlığının tehdit altında olduğu pandemi süreci beraberinde her bireyin rol alması gereken aktif bir dönemi de getirir. İş barışının sağlanması ve devamlılığı gözetilirken hastanenin her çalışanının süreçte mümkün olduğunca etkin şekilde yer alması sağlanmalıdır. Hastanede olası/kesin COVID-19 hastalarının triyajının ve ilk değerlendirmelerinin yapılacağı ve yatırılarak izleneceği birimlerde görev alacak tüm sağlık çalışanları ve çalışma düzenleri özenle belirlenmelidir. Görevlendirmeler adalet duygusunu zedelemeyecek ve iş barışını bozmayacak şekilde objektif kriterlere göre yapılmalı ve şeffaf bir şekilde duyurulmalıdır. Aksi takdirde aidiyet ve hakkaniyet duygusunun zedelenmesi, çalışan motivasyonunu azaltarak salgın sırasında verilecek sağlık hizmetlerinin kalitesini olumsuz yönde etkiler.

5. ÇALIŞAN SAĞLIĞININ KORUNMASI

Sağlık hizmeti veren kurumlarda hizmetin kesintisiz devam edebilmesi ancak çalışan sağlığının korunmasıyla mümkün olabilir. Bunun için COVID-19 vaka takibinde görev alacağı belirlenen çalışanların eğitimi kritik öneme sahiptir. Bu eğitimin verilmesini enfeksiyon kontrol ekibi sağlar.

Eğitim konusu pandemi hazırlığının en temel noktalarından biridir. Eğitim süreci hastanede yer alan hekim, hemşire, temizlik görevlileri, hasta bakıcılar, laboratuvar görevlileri ve idari çalışan gibi tüm çalışan gruplarını kapsamalıdır. Eğitim öncelikle hastalık hakkında bilgilendirme yapılarak başlamalıdır. Planlanan eğitimler her iş grubunun iş tanımına göre özelleştirilmiş şekilde düzenlenmelidir. Sık sorulacak sorular için bilimsel kaynaklara dayandırılmış cevaplar eğitimlerin içeriğinde yer almalıdır. Eğitimlerde görsel paylaşımlara yer verilmeli ve özellikle kişisel koruyucu ekipman kullanımı uygulamalı olarak gösterilmelidir.

Eğitimler süresince sağlık çalışanları görev alacağı yerlere göre karşılaşacağı riskler hakkında ayrıntılı bilgilendirilir. Hangi kişisel koruyucu ekipmanın hangi tıbbi işlemlerde ve nasıl kullanılacağı

eksiksiz bir biçimde anlatılmalıdır. Sağlık çalışanlarının uygunsuz ve gereksiz kişisel ekipman kullanmaları engellenmelidir.

Tüm sağlık çalışanları COVID-19 ile ilişkili olabilecek bir semptom varlığında enfeksiyon kontrol ekibini bilgilendirmeleri gerektiğini bilmelidir. Enfekte bir sağlık çalışanı saptandığında sürveyans ve filyasyon açısından mutlaka gerekli incelemeler yapılmalıdır.

6. TIBBİ MALZEME VE İLAÇ DEVAMLILIĞIN SAĞLANMASI

COVID-19 hasta takibinde hastalar arası yayılımı engellemek ve sağlık çalışanlarının sağlığının korunması için kişisel koruyucu ekipmanların doğru yer ve zamanda, uygun biçimde kullanılması esastır. Kişisel koruyucu ekipmanların günlük/haftalık kullanım miktarlarıyla stok miktarlarının yakından izlenmesi gerekmektedir. Malzemenin sürekliliği ancak bu şekilde

sağlanabilmektedir. Bu görevler enfeksiyon kontrol ekibi önderliğinde yürütülmelidir.

Hastaların tedavisinde ve hastane içi işlerlik sırasında kullanılan ilaç ve tüm diğer sarf malzemelerinin de devamlılığı sağlanmalıdır. Bunun için eczane, tıbbi malzeme deposu ve gerekli diğer tüm birimler kendilerine düşen görevi eksiksiz bir biçimde yerine getirmelidir.

7. SONUÇ

Üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında salgınlara hazırlık, çok boyutlu ve dinamik süreçlerin planlanması ve sürdürülebilmesine bağlıdır. Tıbbi malzeme, insan kaynakları ve alt yapısal düzenlemelerin yanı sıra kurum içi iletişimin sağlanması gibi dolaylı yoldan hasta bakımına etki eden faktörlerin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Pandemi yönetimine ilişkin kararların, bilimsel bilgiler ve mevcut veriler ışığında çalışanların katkısıyla alınması sürecin sağlıklı yürütülebilmesini kolaylaştıracaktır.

KAYNAKLAR

WHO. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Erişim tarihi 21 Nisan 2020.

CDC. Steps Healthcare Facilities Can Take Now to Prepare for COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/steps-to-prepare.html>. Erişim tarihi 10 Nisan 2020.

CDC. Coronavirus Disease 2019, Healthcare Facilities: Preparing for Public Transmission. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/steps-to-prepare.html>.

[cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/steps-to-prepare.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/steps-to-prepare.html). Erişim tarihi 15 Nisan 2020.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İbni Sina Hastanesi Pandemi COVID-19 (SARS-CoV-2) Eylem Planı. http://hastane.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/125/2020/04/ENF.PL_03-PANDEMİK-COVID-19-SARS-CoV2-PANDEMİ-EYLEM-PLANI-IBNI-SINA.pdf. Erişim tarihi 15 Nisan 2020.

European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings – Third update. 31 March 2020. ECDC: Stockholm; 2020.

Zangrillo A, Beretta L, Silvani P, et al (2020). Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: facing the COVID-19 pandemic emergency. *Crit Care Resusc.* Apr 1.

Tedavide Gelişmeler

Prof.Dr. Fügen Yörük, Prof. Dr. Osman Memikoğlu

SARS-CoV-2'nin etkeni olduğu COVID-19'un henüz bilinen, etkinliği güvenilir çalışma sonuçları ile gösterilmiş bir tedavisi bulunmamaktadır. Pandemiye kontrol altına almaya yardımcı olacak bir tedavi arayışı için dünya üzerinde büyük bir yarış halinde çalışmalar sürdürülmektedir. Önümüzdeki dönemde güvenilir çalışma sonuçları elde edildikçe tedavide elimizde neler olduğunu/olmadığını tekrar değerlendirmek gerekecektir. Yaşadığımız salgın döneminde bilimsel makale olarak sunulan çalışmaların büyük çoğunluğunun, hakem değerlendirmesi yapılmamış, bir kısmının normal zamanlarda yayımlanması mümkün dahi olmayan, bilimsel çalışma standartlarını karşılamadan hızla yayına sokulmuş gözlemsel yazılar olduğunu unutmamak gerekir. Dolayısıyla yine önümüzdeki dönemlerde bugünkü yazılarımıza kaynaklık eden bu çalışmalarda, bilimsel ayıklamaya gidildiği de görülecektir. Bu yazıda adı geçecek tedaviler bugün için; acil durumda devreye girmiş, COVID-19 tedavisinde etkinliği tam olarak bilinmeyen, başka alanlardaki kullanımları veya in vitro çalışma sonuçları nedeniyle yarar sağlayacağı umut edilen ilaçlardır. Bu ilaçlardan bazılarının virüsün yaşam döngüsünde hedef aldığı yer Şekil 1'de belirtilmiştir.

1. KLOROKİN ve HİDROKSİKLOROKİN

Klorokin(CQ)'in SARS-CoV-1 ve MERS-CoV'e in vitro etkinliği daha önce gösterilmiştir. SARS-CoV-2'ye de in vitro etkinliğinin gösterilmesi üzerine klinikte kullanımı gündeme gelmiştir. Her iki ilaç da virüsün hem hücreye giriş aşamasını hem de girdikten sonraki aşamayı inhibe ederek etki gösterir. Konak hücre reseptörü anjiyotensin konverting enzim 2 (ACE2)'nin glikosilasyonunu inhibe ederek virüsün hücreye girişini engellerler. Aynı zamanda CQ ve hidroksiklorokin (HCQ) zayıf alkali özelliktedir. Endozom yoluyla hücreye giriş yapan virüsler üzerine, endozom pH'sını değiştirip, asidifikasyonu engelleyerek inhibitör etki gösterirler. CQ ve HCQ, sitokin üretimini azaltmak, konak hücrede otofaji ve lizozomal aktiviteyi inhibe etmek yoluyla antiinflamatuvar ve immunomodülatör etkilere de sahiptir (1-3).

HCQ antimalaryal ve antiromatizmal özellikleri nedeniyle uzun süredir kullanımda olan bir ilaçtır. COVID-19 tedavisinde kullanımı konusunda henüz sınırlı sayıda veri vardır. Hayvan

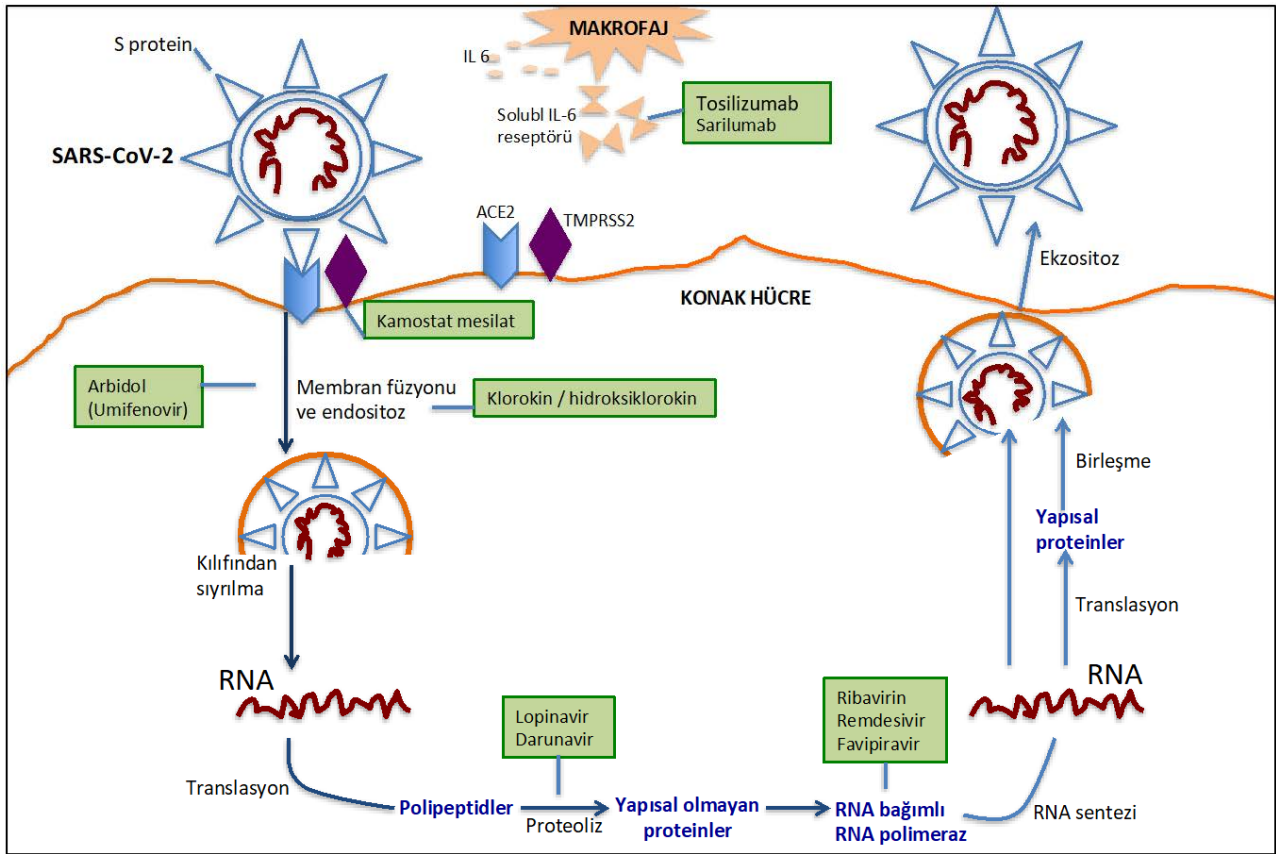
çalışmalarında CQ'den %40 daha az toksik olduğu gösterilmiştir (3).

İn vitro çalışmalarda CQ'in , Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2'yi 48 saatte EC₅₀ (maksimum etkili konsantrasyonun yarısı) 1.13µM değeri ile güçlü şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (1). CQ ve HCQ'in COVID-19 tedavisinde etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak üzere Çin'de çok sayıda klinik çalışma planlanmıştır (4). Bir basın toplantısında, Çin'de tedavi edilen COVID-19 tanılı 100'den fazla hastanın sonuçlarının; pnömoninin kötüleşmesini engellemede, radyolojik bulguların iyileşmesinde, virüsün negatifleşmesinde, hastalık süresinin kısalmasında CQ'in kontrol grubundan daha iyi olduğunun ve bu hastalarda ciddi yan etkinin görülmediğinin belirtilmiş olmasına karşın, kontrol grubu içeren, hakemli dergilerde yayımlanmış randomize kontrollü çalışma sonucu bulunmamaktadır (2,5).

Bu umut veren gelişmelere rağmen özellikle kardiyak yan etki endişesi nedeniyle CQ kullanımı sınırlı kalırken, alternatif olarak daha iyi tolere edilen ve romatolojik hastalıklarda uzun kullanım

deneyimi olan HCQ'nin kullanımı ön plana çıkmıştır. Antiviral etkisinin yanı sıra antiinflamatuvar etkisinin de olması COVID-19 tedavisinde bir avantaj olarak değerlendirilmiştir. Fransa'dan Gautret ve arkadaşları diğer pek çok makalede olduğu gibi hakem görüşü olmadan yayımlanan çalışmalarında; SARS-CoV-2'nin nazofarinksten klirensinde HCQ'in standart bakıma üstün bulunduğunu (%70'e %12.5, $p=0.001$) bildirdiler. Bu çalışmada bakteriyel süper enfeksiyonu önlemek için HCQ ile birlikte azitromisin de alan sadece 6 hastanın tamamında viral klirens sağladıklarını belirttiler. Bu çalışma bilimsellikten

uzak bulunması nedeniyle çok sayıda eleştiri almış ve daha sonra da dergi tarafından geri çekilmiştir (6). Aynı Fransız ekip bu kez 80 vaka ile HCQ+Azitromisin'in COVID-19 tedavisinde etkili olduğunu bildiren gözlemsel bir çalışma daha yayımladı. Yaklaşık yarısı hafif semptomlu vakalardan oluşan bu çalışmada, HCQ 600 mg/gün dozda 10 gün azitromisin ile birlikte kullanıldığında; viral yükte anlamlı azalma olduğu (7. günde vakaların %83'ü, 8. günde %93'ü polimeraz zincir reaksiyonu-PCR- negatif) belirtilmiştir. Sonuçları ümit verici görüne de, bu çalışmada da kontrol grubu bulunmamaktadır (7).



Şekil 1. Virusun konak hücredeki yaşam döngüsü ve tedavide adı geçen bazı ilaçların etki yerleri S: Spike, ACE2: Anjiyotensin konverting enzim 2, TMPRSS2: Tip2 transmembran serin proteaz

Çin'de yapılan ve ağırlıklı olarak orta/hafif 150 vakadan oluşan randomize kontrollü çalışmada (RCT); standart bakımla (SB), SB + HCQ tedavisi karşılaştırılmış. Çalışmada HCQ yüksek dozda ve uzun süreli (birinci gün 1200 mg/gün, sonraki günler 800 mg/gün, 2-3 hafta) kullanılmış. Standart bakıma HCQ ilave edilmesinin 28 gün sonunda viral klirens ve semptomların iyileşme hızı üzerine

etkisinin olmadığı belirlenmiştir. En sık yan etki ishal olarak belirtilmiştir (8).

SARS-CoV-2 hipoksik pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılan ve 48 saat içinde 600 mg/gün HCQ başlanan ($n=84$) ve başlanmayan ($n=97$) hastaların 7 gün içinde yoğun bakıma yatırılma ve/veya ölüm açısından sonuçlarının değerlendirildiği Fransa çalışmasında; yoğun

bakıma yatış ve ölüm, HCQ alan grupta sırasıyla %27.4 ve %2.8, HCQ almayanlarda ise %24.1 ve %4.6 bulunmuş. Hastalığın nispeten geç aşamasında HCQ tedavisi başlanan bu hasta grubunda tedavinin bir yararı gösterilememiştir. Vakaların %9.5'unda ilacı kesmeyi gerektirecek EKG değişikliği saptanmıştır (9).

COVID-19 tanılı 30 hastanın bire bir randomize edildiği prospektif çalışmada; HCQ (400 mg/gün, 5 gün) + standart bakım (SB) ve SB karşılaştırılmış. Yedinci günde nazofarinks sürüntüsünde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) negatifleşmesi; HCQ grubunda %86.7, SB grubunda %93.3 saptanmış ($p>0.05$). COVID-19 hastalarının prognozunun genel olarak iyi olduğu, HCQ'in etkisi için geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (10).

Altmış iki ılımlı COVID-19 hastasının (PCR pozitif, bilgisayarlı tomografide (BT) pnömonisi olan, oksijen ihtiyacı olmayan) randomize edildiği çalışmada; bir grup HCQ (400mg/gün, 5 gün) + SB alırken diğer grup sadece SB almış. Klinik iyileşmeye kadar geçen süre HCQ grubunda belirgin şekilde kısa bulunmuş. Pnömonisi iyiye gidenlerin %80.6'sı HCQ grubunda, %54.8'i SB grubunda yer almış. Ağır hastalığa ilerleyen 4 kişinin hepsinin SB grubunda yer aldığı belirtilmiştir (11).

On bir hasta ile yapılan çalışmada (10'unda nazal oksijen ihtiyacı, 8'inde ciddi komorbidite olan) HCQ + Azitromisin tedavisi ile tedaviden 5-6 gün sonra 10 hastanın 8'inde nazofarinks PCR'ları hala pozitif bulunmuş. Bu hastaların 6'sında komorbidite olarak solid/hematolojik malignite, HIV enfeksiyonu gibi ciddi sorunlar bulunmaktadır. Yazarlar bu sonuçlarla HCQ + Azitromisin kombinasyonunun önceden iddia edildiği gibi güçlü bir antiviral etkisi olmadığı sonucuna varmıştır (12).

Brezilya'da ağır COVID-19 vakalarında CQ'in farklı dozlarının etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran 81 vakalık RCT'de ; CQ'in 1200 mg/gün, 10 gün (yüksek doz) kullanılması ile , ilk gün 900 mg/gün, sonra 450 mg/gün, 5 gün (düşük doz) kullanılması karşılaştırılmış. Bütün hastalar CQ yanı sıra seftriakson ve azitromisin de kullanmışlar. Yüksek doz grubunda %25 oranında EKG'de QTc >500ms ve daha yüksek mortalite (%17) saptanması üzerine bu kola hasta alımı

durdurulmuş. On dört hastada, 4. günde solunum sekresyonunda viral klirens sağlanan sadece 1 kişi olduğu belirtilmiştir (13).

IDSA (Infectious Diseases Society of America) kılavuzu; hastaneye yatırılan COVID-19 vakalarında CQ/HCQ'in henüz yararı ve riskleri bilinmediği için klinik çalışma kapsamında kullanılmasını önermiştir. Kılavuz CQ/HCQ + Azitromisin kombinasyonunun da potansiyel toksik yan etki nedeniyle sadece klinik çalışma kapsamında kullanılmasını belirtmiştir. Bu önerinin; COVID-19 hastalarında azitromisinin sekonder bakteriyel pnömoni için kullanımını ifade etmediği vurgulanmıştır. HCQ'in bu hastalarda tek başına veya azitromisinle kombine kullanımı konusunu açıklığa kavuşturacak ilave RCT ve prospektif çalışma sonuçlarına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (14).

Sağlık Bakanlığı'nın 14 Nisan 2020 tarihli güncellenmiş COVID-19 tedavi rehberinde hem ayaktan tedavi ile izlenecek hem de hastaneye yatırılarak tedavi edilecek hastalarda HCQ önerilmektedir. Tedavi önerilen hasta gruplarının klinik detayları ve önerilerin gerekçelendirmeleri için rehbera başvurunuz (15).

1. Ayaktan izlenecek

- Asemptomatik kesin COVID-19 olgularında ve komplike olmayan veya hafif pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olgularında; HCQ 400 mg/gün (toplam 5 gün)

2. Hastaneye yatırılan

- Komplike olmamış (Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup solunum sıkıntısı, takipne ve $SpO_2 < \% 90$ olmayan) olası/kesin COVID-19 olgularında; HCQ 400 mg/gün (toplam 5 gün) ± Azitromisin
- Hafif seyirli pnömonisi olan (Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı ve nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sayısı <30/dakika olan, oda havasında SpO_2 düzeyi % 90'ın üzerinde olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hasta) olası/kesin COVID-19 olgularında; HCQ birinci gün 800 mg/gün yükleme dozu, sonraki 4 gün 400 mg/gün (toplam 5 gün) ± Azitromisin

- Ağır pnömonisi olan olgularda (Takipnesi olup (≥ 30 /dakika), oda havasında SpO2 düzeyi % 90'ın altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hasta) HCQ birinci gün 800 mg/gün yükleme dozu, sonraki 4 gün 400 mg/gün (toplam 5 gün) tek başına veya favipiravirle birlikte $\pm$ Azitromisin

Rehber kesin tanıli gebelerde de HCQ veya lopinavir/ritonavir (lop/r) tedavisi önermektedir.

Sonuç olarak; COVID-19 tedavisinde adı geçen ilaçlardan biri olan HCQ ile çalışmalar yürütülmektedir. Başlangıçta Fransa ve Çin'den gelen sonuçlar umut verici olmakla birlikte sınırlı sayıdaki vaka sonuçlarını yorumlarken dikkatli olunması gerekir. In vitro antiviral etki, in vivo koşullarda özellikle hastalığın ileri dönemindeki hastalarda elde edilememektedir. Hastalığın erken dönemindeki hastalarda kullanıldığında elde edilen iyileşmenin, ilaçla mı yoksa hastalığın doğal seyri ile mi ilgili olduğu, bilimsel standardı yüksek çalışmalarla ortaya konulmalıdır. Yürütülmekte olan çalışmalar ile HCQ'in tedavide yerinin olup olmadığı, varsa hastalığın hangi aşamasında, hangi doz ve süre ile kullanılacağı, azitromisinle kombine edilmesinin bir yararı olup olmadığı, HCQ'in tek başına ya da azitromisinle kombine kullanıldığında yan etki potansiyeli gibi konular önümüzdeki dönemde açıklığa kavuşmuş olacaktır. O zamana kadar, yürütülmekte olan çalışmalarda, kardiyak yan etki açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi, QT uzaması açısından düzenli EKG takibi ve QT uzaması yapan diğer ilaçların kullanımı açısından hastaların sorgulanması uygun olacaktır.

2. FAVİPİRAVİR

Bir nükleotid analogu olan olan favipiravir Japonya'da influenza tedavisi için onay almış bir antiviral ajandır. İnfluenza ve Ebola'nın yanı sıra pek çok RNA virusuna etkilidir. Virusun RNA polimerazını inhibe ederek viral replikasyonu durdurur (16).

Favipiravirin influenza için Vero E6 hücrelerinde EC₅₀ değeri daha düşükken, Ebola (EC₅₀ 67 μ M) ve SARS-CoV-2 (EC₅₀ 61.88 μ M) için daha yüksek

bulunmuştur. Ancak bu yüksek EC₅₀ değerine rağmen fareleri Ebola'ya karşı korumada %100 etkili bulunmuştur (17). Favipiravirin hangi amaçla kullanıldığına bağlı olarak farklı dozlanması söz konusudur. COVID-19 tedavisi için yüksek dozlar seçilmelidir. Yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir. Genellikle iyi tolere edilen ve yan etkileri ılımlı olan bir ilaçtır.

Çin'de yapılan, COVID-19 vakalarının tedavisinde favipiravir (birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki günler 2x600 mg/gün, 10 gün) ile umifenoviri (3 x 200 mg/gün, 10 gün) karşılaştıran randomize çalışmada 116 hasta favipiravir, 120 hasta umifenovir kullanmıştır. Yedinci günde iyileşme hızına bakıldığında tüm vakalarda iki ilaç arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.139). Ancak favipiravirle ateş ve öksürüğün iyileşmesine kadar geçen süre daha kısa bulunmuştur (p<0.0001). Favipiravirin yan etkilerinin ılımlı ve başa çıkılabilir olduğu belirtilmiştir (18).

Seksen COVID-19 hastasının tedavisinde; favipiravir (birinci gün 2x1600 mg/gün sonra 2x600 mg/gün, 14 gün) + INF α inhalasyon (2x 500 milÜ) ile lopinavir/ritonavir (2 x 400mg/100mg, 14gün) + INF α inhalasyon (2x 500 milÜ)'un karşılaştırıldığı çalışmada; hastalar, hastalığın başlangıcından itibaren 7 gün içinde çalışmaya dahil edilmiş, ağır vakalar hariç bırakılmış. Viral klirens süresinin favipiravir grubunda, diğer gruba göre daha kısa olduğu (4 güne, 11 gün) ve yine favipiravir grubunda radyolojik iyileşme hızının (%91.4) diğer gruptan (%62.2) daha iyi olduğu belirtilmiştir. Favipiravir kolunda yan etki sıklığının da daha az olduğu saptanmıştır (19).

Bu çalışmaların sonuçları, daha geniş serili RCT'lerle favipiravirin etkinlik ve güvenirliliğinin değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Favipiravir, Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 tedavi rehberinde; ağır pnömonili olası/kesin olgularda, tek başına veya HCQ ile birlikte önerilmektedir. Ayrıca HCQ tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki 4 gün 2x600 mg/gün olmak üzere 5 günlük tedavi şeklinde önerilmiştir (15).

3. LOPİNAVİR/RİTONAVİR

Lopinavir/ritonavir (Lop/r) HIV-1 tedavisi için kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Lopinavir sabit dozda farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavirle kombine edilmiştir. Lopinavir, SARS-CoV-2'nin ana proteazını inhibe ederek viral replikasyonu engellemek yoluyla etkili olmaktadır. Önceki deneyimlerde Lop/r'in SARS-CoV-1'i in vitro inhibe ettiği ve iki ilacın birbiri ile sinerjistik çalıştığı saptanmıştır. Lopinavirin SARS-CoV-2'yi in vitro inhibe ettiğini düşündüren veri olmakla birlikte, lop/r ve SARS-CoV-2 ile ilgili in vitro veri bulunmamaktadır (20,21).

Geçmiş dönemdeki SARS-CoV-1 salgınında; lop/r yeni tanı alan hastalarda standart tedavi olan ribavirin + kortikosteroide ilave edildiğinde, 21. günde ARDS gelişimi ve mortalite açısından, sadece standart tedavi (ribavirin+kortikosteroid) alan hastalara göre anlamlı fark olduğu belirlenmiştir (%2.4'e %28.8 p <0.001). Alt grup analizinde; lop/r'i geç dönemde kurtarma tedavisi olarak alan hastalarda, mortalite ve entübasyon hızı açısından bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlarla; lop/r'in hastalığın geç döneminde tedaviye ilave edilmesi durumunda, bir yarar sağlamadığı belirtilmiştir (22).

MERS-CoV enfeksiyonu tedavisinde; lop/r + IFN β ile randomize kontrollü çalışma yürütülmektedir.

Geçmiş salgın deneyimlerinden de hareketle, yaşanmakta olan SARS-CoV-2 salgınında COVID-19 tedavisinde lop/r'in kullanımı gündeme gelmiştir. İlk veriler vaka bildirimleri ya da retrospektif, randomize olmayan kohort çalışmaların sonuçları şeklinde olduğu için lop/r'in etkinliğini değerlendirmekte yetersiz kalmışlardır.

Hafif/orta COVID-19 vakalarının (n=86) tedavisinde; lop/r (2 x 200/50mg/gün, 7-14 gün), arbidol (umifenovir) (3 x 200 mg, 7-14 gün) ve kontrol grubunu karşılaştıran RCT'da; Viral klirens için geçen ortalama süre her 3 grupta da benzer bulunmuş (sırasıyla; 9.0 gün, 9.1 gün ve 9.3 gün). Yedinci ve 14. günde klinik (ateş, öksürük) ve radyolojik (BT) düzelme üç grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiş (p>0.05). Hastalığın tedavi altında ağır/kritik aşamaya ilerlemesi lop/r alanlarda %23.5, arbidol alanlarda %8.6, kontrol grubunda %11.8 (p= 0.2) bulunmuş.

Lop/r grubunda hastaların %35'inde, arbidol grubunda %14.3'ünde gastrointestinal yan etkiler gözlenmiş. Kısıtlılıklarına karşın, çalışmanın sonuçları lop/r'in standart bakıma üstünlüğü olmadığını göstermektedir (23).

Yüz doksan dokuz COVID-19 vakası ile yapılan RCT'da ; oksijen saturasyonu oda havasında $\leq$ 94 olan veya PaO₂ / FiO₂ < 300 olan hastalar, SB + lop/r (2 x 400/100 mg/gün, 14 gün) veya sadece SB almışlar. Semptomların başlangıcından randomizasyona kadar geçen süre 13 gün olarak belirtilmiştir. Klinik iyileşmeye kadar geçen süre açısından lop/r + SB'nin tek başına SB'dan farklı olmadığı, 28 gün sonunda mortalitenin de iki grup arasında benzer olduğu belirtilmiştir (lop/r+SB %19.2, SB %25). Vaka grupları arasında viral klirens açısından da fark saptanmamış. Lop/r grubunda gastrointestinal yan etkiler daha fazla bulunmuş ve bu grupta hastaların %13.8'inde yan etki nedeniyle tedavi erken kesilmiş. Yazarlar COVID-19 hastalarının tedavisinde lop/r'in standart bakıma herhangi bir katkı sağlamadığını belirtmişler. Ancak COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda genel olarak mortalitenin %11-14.5 olarak belirtilmesine karşın, bu çalışmada %22.1 gibi yüksek saptanmış olmasının, çalışmaya dahil ettikleri hastaların ağır hastalar olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişler (24).

Lop/r'in hastalığın erken döneminde kullanılmasının ya da başka antivirallerle kombine kullanılmasının, viral klirens ve klinik iyileşme üzerine olumlu etkisinin olup olmayacağının çalışmalarla belirlenmesi uygun olacaktır.

IDSA kılavuzu; lop/r'in sadece klinik çalışma amaçlı kullanılmasını, COVID-19'lu hastaların tedavisinde lop/r ve diğer HIV-1 proteaz inhibitörlerinin tedavideki yerini belirlemek için klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmiştir.

Sağlık bakanlığını COVID-19 tedavi rehberinde; lop/r (2 x 400/100, 10-14 gün) COVID- 19 kesin tanıli gebelerde HCQ'e alternatif ajan olarak yer almaktadır. (Rehber; gebelerde komplike olmayan COVID-19 için tedavisiz izlem seçeneğinin düşünülmesini, olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesini önermiştir) (15).

Mevcut veriler, şimdilik lop/r'in COVID-19 tedavisindeki rolünün sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Kullanıldığı durumlarda; lop/r'in ciddi ilaç etkileşimleri (CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, P-gp, UGT1A1) olduğunu unutmamak gerekir (21). En sık gastrointestinal, hepatotoksik yan etkiler ve hiperlipidemi görülmektedir.

4. REMDESİVİR

Remdesivir bir monofosfat öncü ilaçtır. Metabolize olarak aktif form olan C-adenozin nükleozid trifosfat analoguna dönüşür ve viral RNA polimerazı inhibe eder. Remdesivirin farklı virus ailesinden viruslara etkinliği gösterilmiştir; filoviruslardan Ebola virus, korona viruslardan SARS-CoV, MERS-CoV. In vitro çalışmalarda remdesivirin SARS-CoV-2 için Vero E6 hücrelerinde EC₅₀ değeri 0.77µM'dür.

Remdesivirin ilk klinik kullanımı Ebola tedavisinde olmuştur. COVID-19 tedavisinde de başarıyla kullanıldığına dair vaka bildirimleri bulunmaktadır. İlacın, virusun RNA polimerazına yüksek düzeyde selektif olması nedeniyle, insanlarda toksik yan etkilerinin düşük olacağı beklentisi vardır. Yarılanma ömrünün uzun olması sayesinde günde tek doz kullanım kolaylığı sağlar. COVID-19 için kullanılan tedavi dozu; intravenöz yolla birinci gün 200 mg/gün, sonraki günler 100 mg/gün olmak üzere 10 günlük tedavi uygulanması şeklindedir (2).

İlacın henüz kullanım onayı almamış olması nedeniyle, dünyanın çeşitli ülkelerinden ihtiyaç duyulan hastaları için hekimlerin üretici firmaya yaptıkları başvuru ile kullanılan (compassionate use) remdesivir tedavisinin sonuçları değerlendirildiğinde; 53 vaka (oksijen saturasyonu ≤ %94 olan veya oksijen desteği alan hastalar) yukarıda belirtilen dozda remdesivir kullanıp en az 28 gün süre ile izlenmişler. Vakaların %68'i oksijen desteği açısından iyileşme gösterirken, %15'i kötüye gitmiş. Entübe 30 hastanın %57'si ekstübe edilmiş, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) 'ya bağlı olan 4 hastanın 3'ünde ECMO uygulamasına son verilebilmiş. Yirmi sekiz günlük takip sonunda, kümülatif klinik iyileşme insidansı %84 (%95CI, 70-99) olarak

değerlendirilmiş. Tedavi tamamlandıktan sonra mortalite %13 bulunmuş. Vakaların %23'ünde ciddi yan etkiye rastlanmış. En sık yan etkiler; ALT yüksekliği, ishal, döküntü, renal fonksiyon bozukluğu ve hipotansiyon olarak belirtilmiş. Bu tedavi programında; remdesivirin antiviral etkisini değerlendirecek viral yük verisi olmadığı için buna ait bir değerlendirme yapılamamış. Kontrol grubu olmayan bu verilerin, yürütülmekte olan kontrollü randomize çalışma sonuçları ile desteklenmesi gereği belirtilmiş (25).

Remdesivirin SARS-CoV-2'e etkinliği hayvan modelinde de gösterilmiş. Altışar rhesus maymunundan oluşan 2 grup maymun SARS-CoV-2 ile infekte edilmiş. İnfekte maymunlar hafif/orta şiddette, radyolojik olarak pulmoner infiltratların görüldüğü, bulaşma şekli insanlardaki COVID-19'a benzeyen solunum yolu hastalığı geliştirmişler. Virusun replikasyonu pik düzeye ulaşmadan hemen önce bir grup maymuna, insandakine eşdeğer dozda remdesivir tedavisi verilirken diğer gruba plasebo verilmiş. Remdesivir verilen grupta ilk tedavi dozunu takiben 12 saat içinde bronkoalveoler lavaj sıvısında virus titresi anlamlı şekilde azalmış, solunum hastalığı belirtileri göstermemişler, radyoloji ve akciğer histopatolojisinde düzelme saptanmış. Araştırmacılar, maksimum etkinlik için, remdesivirin COVID-19 hastalarının tedavisinde mümkün olan en kısa sürede başlanmasının uygun olacağını önermişler (26).

Remdesivir ile Amerika Birleşik Devletleri'nde 4, Çin'de 2 klinik çalışma yürütülmektedir. Bunun dışında, uygun koşulları taşıyan (hastanede yatan, PCR pozitif, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve herhangi bir klinik çalışmaya dahil edilemeyen) hastalar için hekim başvurusu ile firma tarafından remdesivir temin edilebilmektedir.

5. RİBAVİRİN

Bir nükleozid analogu olan ribavirin, hepatit C virus enfeksiyonu, respiratuvar sinsidyal virus (RSV) enfeksiyonu, Kırım Kongo kanamalı ateşi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmış bir antiviral ajandır. Genellikle interferonla (IFN) birlikte kullanılmıştır. Rhesus maymun modelinde ribavirin ve IFNα-2b MERS-CoV enfeksiyonu için umut verici sonuçlar vermiştir. İnsanlarda MERS-

CoV enfeksiyonu tedavisinde; ribavirin interferonlarla kombine kullanıldığında viral klirens ve klinik iyileşme üzerinde etkili bulunmuştur. SARS-CoV'a in vitro etkisi sınırlıdır; viral replikasyonu inhibe etmek için yüksek konsantrasyonlara veya kombine tedaviye ihtiyaç gösterir. İnsanlarda SARS-CoV-2'nin tedavisindeki yeri ile ilgili yeterli veri yoktur.

Ribavirin, hematolojik, hepatotoksik yan etki potansiyeli açısından özellikle hemoglobin düzeyini düşürmesi nedeniyle, SARS-CoV-2'nin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonunun tedavisi için uygun bir ajan olarak görünmemektedir (27).

6. İNTERFERONLAR (IFN- α , IFN- β)

IFN, MERS-CoV'a in vitro etkinliği olan, bu nedenle SARS-CoV-2'ye de etkili olacağı umulan bir ajandır. Genellikle ribavirin ya da lop/r ile kombine kullanılmıştır. Çin COVID-19 tedavi kılavuzu; ribavirin (2-3 x 500mg /gün iv)+ inhale IFN α (2 x 5milÜ, nebül) kombinasyonunu tedavide önermektedir. Ribavirinin, IFN ve diğer antivirallerle kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar yürütülmektedir. IFN tedavisinin ciddi yan etkilerinin olabileceğini (sitopeni, hepatotoksisite gibi) ve bu yan etkilerin özellikle ribavirin ile kombine edilmesi halinde şiddetlenebileceğini akılda bulundurmak gerekir. İn vitro sonuçların çelişkili olması, klinik çalışmaların da şimdilik yetersiz olması nedeniyle SARS-CoV-2 tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (2).

7. TOSİLİZUMAB

Tosilizumab, membrana bağlı veya çözünür interlökin-6 reseptörlerini (rIL-6) inhibe eden monoklonal antikordur. Esas olarak romatoid artrit vakalarının tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Ancak son zamanlarda CAR T (chimeric antigen receptor T-cell) tedavisi alan kanser hastalarında ortaya çıkan sitokin salınım sendromunun tedavisi için de kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun seyri sırasında, genellikle viral enfeksiyonların tetiklediği, sitokin fırtınası ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize

ölümcül bir tablo gelişebilmektedir (28). Bu tablo ARDS (acute respiratory distress syndrome) olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik (sHLH) olarak adlandırılan bu klinik durum, dikkat edilmediği takdirde gözden kaçırılabilir. Bu sendromun major bulguları; düşmeyen ateş, sitopeniler, ferritin yüksekliğidir; vakaların %50 kadarında pulmoner tutulumla birlikte olur. Hastaların bu aşamada tanınmasının önemli olduğu ve tosilizumab gibi bir immunsupresif ajan kullanılarak kritik aşamaya geçmesinin engellenebileceği düşünülmektedir. Tosilizumabın başlanma kararı açısından şu kriterlerden yararlanılabilir:

- H skoru (sHLH olasılığını hesaplayan skorlama) kriterleri
- Bakılabiliriyorsa IL-6 düzeyi (Tosilizumab başlama zamanına karar vermede kullanılacak, belirlenmiş bir IL-6 eşik değeri bulunmamaktadır)
- Sitokin salınım sendromu derecelendirmesinde; oksijen ihtiyacı < %40 olması, sıvı tedavisine cevap veren hipotansiyon varlığı veya düşük doz tek bir vazodilatör ajan kullanımı kriterlerinden herhangi birinin varlığı halinde başlanması düşünülebilir (2,29).

Çin'de tosilizumab kullanılan 21 vakalık seride (ağır hasta kriteri olarak; solunum sayısının ≥ 30 /dk, $SpO_2 \leq 93$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg kullanılmış); hastalarda hızlı ateş ve CRP düşüşü, oksijen ihtiyacında azalma, BT'de akciğer opasitelerinde düzelme saptanmıştır. Tosilizumab öncesi tüm hastalar bir hafta boyunca; lopinavir+metilprednizolon+destek tedavi almışlar. Hastalarda tosilizumab başlanmadan önce IL-6 düzeyine bakılmış ve ortalama değer 132.38 ± 278.54 pg/mL olarak bulunmuş. Yan etki bildirilmemiş, ancak uzun dönem takip ve değerlendirme yapılmamış. Vaka sayısının azlığı, kontrol grubu olmaması nedeniyle çalışmalarının önemli kısıtlılığı olduğunu belirtmişler (30).

Çin'in COVID-19 tedavi kılavuzunda IL-6 düzeyi yüksek olan ağır/kritik COVID-19 vakaları için tosilizumab tedavisi önerilmektedir. Önerilen kullanım dozu; 4-8 mg/kg veya 400 mg standart intravenöz dozdur. Total doz 800 mg'ı geçmeyecek

şekilde 12 saat içinde bir doz daha tekrarlanma opsiyonu olabilir (30).

Tosilizumab kullanılan COVID-19'lu hastalarda, IL-6 antagonizması ile teorik olarak viral klirensin gecikmesi mümkündür. Ancak IL-6'nın bloke edilmesiyle birlikte, immunsupressif bir sitokin olan IL-10'un hızla azalması bu konudaki endişeleri giderebilir. Tosilizumab'ın tek doz veya en fazla 2 doz uygulanması nedeniyle, romatizmal hastalıklarda uzun süreli kullanımda görülen; bakteriyel, fungal infeksiyon eğilimi, çene osteonekrozu gibi yan etkilerin görülmesi pek beklenmemektedir (31).

Bazı uzmanların görüşü; tosilizumabın yarılanma ömrünün uzun (11-13 gün) olması nedeniyle, IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra'yı kısa yarılanma ömrü (4-6 saat) nedeniyle daha emniyetli buldukları şeklindedir.

8. KORTİKOSTEROİDLER

Önceki SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında, kortikosteroidlerin mortaliteyi azaltmaya katkı sağlamadığı, aksine viral klirensi geciktirdiği gösterilmiştir. Sonuç olarak uzaman görüşü ve DSÖ'nün önerisi; COVID-19'da kortikosteroidlerin rutin kullanımından kaçınılması şeklindedir.

Kortikosteroid etkisini araştıran çalışmalar; genellikle retrospektif, gözlemsel çalışmalar olup, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gerektiren prognozu kötü, ağır hastaları içermektedir. Seçilen ilaç, uygulama dozu, başlama zamanı büyük farklılıklar göstermektedir. Kısacası, kortikosteroid kullanımı ile ilgili veriler kafa karıştırıcı ve tutarsızdır. Bu nedenle karar verirken her hasta ayrı değerlendirilmeli, olası riskler ve sağlanacak yarar dikkatle gözden geçirilmelidir. Çin COVID-19 tanı-tedavi kılavuzunda kortikosteroid kullanım önerisi; hastanın solunum sıkıntısı ve akciğer radyolojisi dikkate alınarak, metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün 3-5 gün veya daha kısa olacak şekilde düşünülebilir; yüksek doz kortikosteroid SARS-CoV-2 klirensini geciktirebilir şeklindedir (2, 32).

IDSA kılavuzu; COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatan hastalarda kortikosteroid

kullanılmamasını, COVID-19'a bağlı ARDS nedeniyle hastaneye yatanlarda, kortikosteroid başlama kararında klinik çalışma sonuçlarının dikkate alınmasını önermiştir. Hangi dozda, ne zaman, ne kadar süreyle kullanılacağı konusunda iyi planlanmış RCT ve prospektif değerlendirme sonuçlarına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (14).

Sağlık Bakanlığı tedavi kılavuzunda COVID-19 tanılı hastalarda kortikosteroidlerden kaçınılması gerektiği, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişen hastalarda zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayacak şekilde kullanılması önerilmiştir (15).

9. KONVALESAN PLAZMA

Konvalesan plazma ya da immunoglobulin tedavisi 1900'lü yılların başından beri bilinen eski bir yardımcı tedavi yöntemidir. Bin dokuz yüz on sekiz İspanyol gribi salgınında tedavide kullanılmıştır. Ayrıca kızamık, su çiçeği, viral kanamalı ateşler, MERS-CoV, SARS-CoV gibi pek çok viral infeksiyon hastalığı için de kullanılmış/denenmiş bir tedavi yöntemidir. Henüz herhangi bir tedavisi ve aşısı bulunmayan SARS-CoV-2 salgınında, COVID-19 geçirerek iyileşen hastaların kanından elde edilen antikorların, hasta kişilerde klinik iyileşmeye ve virusun klirensine yardımcı olması umulmaktadır (33,34).

Plazma donörü olacak kişilerde aranacak kriterler arasında; hastalığı geçirdiğine dair PCR veya serolojik kanıtın olması, semptomlarının düzelmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olması, PCR negatif olduğunun gösterilmesi, erkek donör veya gebelik öyküsü olmayan kadın donör olması, eğer ölçülebiliyorsa nötralizan antikor titresinin en az 1/160 olması gibi kriterler aranmaktadır (35).

Çin'de, kontrol grubu bulunmayan 5 kritik hasta ile yayınlanan vaka serisinde; ELISA antikor titresini > 1/1000, nötralizan antikor titresini >40 olan uygun koşullardaki beş donörden elde edilen 400 ml konvalesan plazma, aynı gün alıcı 5 hastaya transfüze edilmiş. Tedavi sonrası hastaların inflamasyon biyogöstergelerinde düşme gözlenmiştir. Pulmoner lezyonlar üçüncü günde 1 hastada düzelme gösterirken, diğer 4 hastada yavaş iyileşme meydana

gelmiş. Konvalesan serumun ARDS'li kritik 5 hastada klinik ve radyolojik iyileşme sağladığı, bu gözlemin klinik çalışmalarla test edilmesinin uygun olacağı belirtilmiş (36).

On ağır COVID-19 hastasına nötralizan antikor titresi $> 1/640$ olan konvalesan plazma, antiviral ajan ve destek tedavilere ilave olarak verilmiş. Hastalık başlangıcından plazma verilmesine kadar geçen süre ortalama 16.5 gün olarak belirtilmiş. Üç gün içerisinde klinik semptomlarda belirgin düzelme, laboratuvar parametrelerde iyiye gidış saptanmış. Yedi gün içinde akciğerdeki radyolojik bulgularda değışen derecelerde toparlanma olmuş. Yedi hastada viral klirens sağanmış. Ciddi bir yan etki görölmediğı belirtilmiş (37).

Konvalesan plazma, COVID-19'un hem tedavisi hem de profilaksisi için kullanılabilir.

- Profilaksi için; risk grubundaki kişilere, sağlık personeline, kanıtlı hastanın temaslarına verilmesi düşünölebilir. Pasif antikorlar vererek profilaksi sağlamak zaten uyguladığımız bir yöntemdir (örn; hepatit B , kuduz, tetanoz gibi).
- Tedavi için; Hastalık semptomu olan kanıtlı COVID-19 vakalarına, semptomların şiddetini ve mortaliteyi azaltmak için uygulanması düşünölebilir. Ancak kontrollü klinik çalışma yapmadan bu uygulamanın COVID-19'da etkinliğı konusunda bir iddiada bulunmak mümkün değildir.

Konvalesan plazma ile geçmiş deneyimlere dayanarak, profilaksi yapmanın tedaviden daha başarılı olacağı düşünölebilir.

Konvalesan plazma uygulaması bazı riskler taşıyan bir uygulamadır. Bilinen riskleri arasında; kan ürünü transfüzyonu riskleri (infeksiyöz riskler, allerjik reaksiyonlar) yer alır. Konvalesan plazma tedavisi akciğer hastalığı olanlara verileceğı için, bu kişilerde plazma infüzyonu sonrası, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (Transfusion Related Acute Lung Injury-TRALI) gelişme riski de dikkat alınmalıdır. Bilinen bu risklerin dışında teorik riskler de söz konusu olabilir. Örneğın, enfeksiyonun antikora bağı şiddetlenmesi (antibody-dependent enhancement-ADE) riski olabilir. Ancak SARS-CoV-1 ve MERS-CoV enfeksiyonlarında kullanılan konvalesan plazma deneyimleri, bu açıdan emniyetli olduğunu

düşündörmektedir. Konvalesan plazma çalışmaları, her yönüyle dikkatli ve tedbirli olmayı gerektiren uygulamalardır (38).

10. NİTAZOKSANİD

Antiparaziter ve antiviral etkileri olan bir ilaçtır. Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2'e in vitro etkili olduğu gösterilmiştir (EC_{50} 2.12 μ M). İn vitro koşullarda başka pek çok virusa (influenza virus, RSV, rotavirus gibi) gösterdiği geniş antiviral etkinin, direkt virusa yönelik olmaktan çok viral replikasyon sırasında konağı ait yolaklar üzerinde olduğu belirtilmektedir. İnfluenza benzeri akut solunum yolu hastalığı olan ve hastaneye yatış gerektiren 257 çocuk ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada; nitazoksanid tedavisi ile hastanede yatış süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamış. Alt grup analizinde de nitazoksanid tedavisinden herhangi bir yarar sağlandığına dair sonuç elde edilememiş. SARS-CoV-2'e in vitro etkili olduğu gösterilen bu ajanın COVID-19'da klinik bir yararı olup olmadığının anlaşılması için daha fazla klinik çalışma sonucuna ihtiyaç vardır (2, 39,40).

11. İVERMEKTİN

Avustralya'da yapılan in vitro bir çalışmada, FDA (Food and Drug Administration) onaylı bir diğer antiparaziter ilaç olan ivermektinin, SARS-CoV-2'nin replikasyonunu inhibe ettiğini bildirilmiştir. Çalışmada; Vero-hSLAM hücreleri, SARS-CoV-2 ile infekte edildikten 2 saat sonra, 5 μ M ivermektin ilave edilmiş ve 48. saatte viral RNA'nın yaklaşık 5000 kat azaldığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar nedeniyle, ivermektinle sağlanan in vitro bu etkinin klinik bir karşılığı olup olmadığının klinik çalışmalarla araştırılması önerilmiştir (41).

12. SONUÇ

SARS-CoV-2 salgını, henüz bir tedavisi ve aşısı olmadan tüm dünyayı etkilemektedir. Tedavide adı geçen pek çok ajan, daha önceki salgın deneyimlerinde etkili olduğu görölen veya in vitro etkili olduğu için in vivo etkili olması umuduyla kullanılan ilaçlardan oluşmaktadır. Tedaviye

ilişkin bilgiler hızlı değişim göstermektedir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde hastalarda viral yükün yüksek bulunması ve başlangıçta stabil görünen hastalarda bir haftalık süre içinde hastalıkta ilerleme gözlenebilmesi nedeniyle, özellikle risk gruplarında seçilen tedavinin erken başlanması daha uygun görünmektedir.

Tüm dünyada tedavi ve profilaksi çalışmaları hızla başlatılmıştır. Önümüzdeki dönemde bu çalışma sonuçlarına göre yukarıda adı geçen ilaçların etkinliği ya da etkisizliği, güvenilir olup olmadığı gibi hayati konular aydınlatılacaktır.

Bu çalışmalardan bir tanesi DSÖ'nün başlattığı 'Solidarity' çalışmasıdır. Pek çok ülkeden hastaneye yatan COVID-19 kesin tanıli erişkin yaş grubundaki hastalar tek bir merkezden randomize edilerek ilaç çalışma gruplarına alınmaktadır. Hastalar standart bakım alanlar ve standart bakım

+ remdesivir veya CQ/HCQ veya lop/r veya lop/r + IFN β alanlar şeklinde randomize edilmektedir. Test edilen bu 4 tedavi grubundan herhangi birinin yeterli vaka sayısına ulaşip etkisiz olduğunun anlaşılması durumunda, o ilacın çalışmadan çıkartılıp beşinci yeni bir ilacın test edilmesine başlanacağı belirtilmiştir. Böylece normal koşullarda uzun zaman alacak RCT süresi, %80 kısaltılmış olacaktır (42).

Yine CQ /HCQ'in sağlık personelinde ve ev içi temas riski olanlarda temas öncesi ve temas sonrası profilakside etkisi olup olmadığını araştıran profilaksi çalışmaları yürütülmektedir (43,44).

Hekimlerin tedavi ve profilaksi konusundaki gelişmeleri sürekli takip etmesi ve tedavi rehberlerinin bu gelişmeler doğrultusunda güncellenmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Wang M, Cao R, Zhang L, et al (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*; 30:269–71. [SEP]
- Mc Creary EK, Pogue JM (2020). Coronavirus disease 2019 treatment: A review of early and emerging options. *Open Forum Infect Dis* DOI: 10.1093/ofid/ofaa105 <https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/7/4/ofaa105/5811022> by guest on 12 April 2020
- Liu J, Cao R, Xu M, et al (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, 6:16 <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
- Kearny J (2020). Chloroquine as a Potential Treatment and Prevention Measure for the 2019 Novel Coronavirus: A Review. *Preprints202003.0275.v1.pdf* (page 1 of 24) doi:10.20944/preprints202003.0275.v1
- Gao J, Tian Z, Yang X (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bio Science Trends*, 14 (1): 72-73.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.10594.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al (2020). Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101663>.
- Tang W, Cao Z, Han M, et al (2020). Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv preprint* doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>.
- Mahévas M, Tran VT, Roumier M, et al (2020). No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>.
- Chen J, Liu D, Lui L, et al (2020). A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ Sci*, 03:03
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al (2020). Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
- Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al (2020). No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine et Maladies Infectieuses*, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al (2020). Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>.

14. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al (2020). Infectious Diseases Society of America (IDSA) Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 4/11/2020 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
15. Bilim Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi. TC. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 14 Nisan 2020 Ankara https://covid19.bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
16. Mentré F, Taburet AM, Guedj J, et al (2015). Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infect Dis*, 15(2):150-151. doi:10.1016/S1473-3099(14)71047-
17. Wang M, Cao R, Zhang L, et al (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30: 269.
18. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al (2020). Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv, March 27. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
19. Cai Q, Yang M, Liu D et al (2020). Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering*, <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
20. Choy KT, Yin-Lam Wong A, Kaewpreedee P, et al (2020). Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*, 104786. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786 [published Online First: 2020/04/07]
21. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *JAMA*, April 13. doi:10.1001/jama.2020.6019
22. Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al (2003). Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*, 9:399-406
23. Li Y, Xie Z, Lin W, et al (2020). An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). medRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>
24. Cao B, Wang Y, Wen D, et al (2020). A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*, March 18. doi:10.1056/NEJMoa2001282
25. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al (2020). Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*, April 10. doi:10.1056/NEJMoa2007016
26. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B (2020). Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. bioRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>.
27. Martinez MA (2020). Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimig Agent Chemother*, doi:10.1128/AAC.00399-20.
28. Fu B, Xu X, Wei H (2020). Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*, 18: 164.
29. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, March 16. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
30. Xu X, Han M, Li T, et al (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*, doi: 10.12074/202003.00026.
31. Moore JB, June CH (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 17 Apr:eabb8925 doi: 10.1126/science.abb8925 .
32. Shang L, Zhao J, Hu Y, et al (2020). On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*, doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
33. Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al (2016). Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*, 14:152.
34. Focosi D, Anderson AO, Tang JW, et al. Convalescent plasma therapy for COVID-19: State of the art. Preprints (www.preprints.org) 7April 2020 doi: 10.20944/preprints202004.0097.v1
35. FDA. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma. April 13, 2020 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
36. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al (2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.4783
37. Duan K, Liu B, Li C, et al (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2004168117 .
38. Casadevall A, Pirofski LA (2020). The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*, 130(4): 1545.
39. Rossignol JF (2014). Nitazoxanide: A first in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Research*, 110: 94 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.07.014>.
40. Gamino-Arroyo AE, Guerrero ML, McCharty S, et al (2019). Efficacy and safety of nitazoxanide in addition to standard care for the treatment of severe acute respiratory illness. *Clin Infect Dis*, 69(11): 1903.
41. Caly L, Druce JD, Catton MG, et al (2020). The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
42. WHO. 'Solidarity' clinical trial for COVID-19 treatments. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
43. Clinical trials. Post-exposure prophylaxis / Preemptive therapy for SARS-CoV-2 (COVID-19 PEP) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04308668>
44. Clinical trials. Chloroquine/hydroxychloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting (COPCOV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303507?cond=covid&draw=4&rank=30>

Yoğun Bakımda Hasta Yönetimi

Öğr. Gör. Leyla Talan, Prof. Dr. Neriman Defne Altıntaş

Yüksek bulaşıcılığa sahip SARS-CoV-2 ajanına bağlı gelişen COVID-19, 2019 yılının sonundan itibaren hızla dünya üzerinde yayılmış ve milyonlarca kişiyi etkilemiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından Mart 2020 tarihinde viral pnömoni pandemisi olarak ilan edilmiştir. Hastaların yaklaşık %80'i hafif bir tablo ile seyrederken, %15 hasta ağır pnömoni ve % 5 hasta ise yoğun bakım ihtiyacı gelişen kritik hastalık tablosuyla seyretmektedir. Kritik hastalık tablosu yoğun bakımda izlemi gerektiren ağır pnömoni, solunum yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis ve septik şoktan çoklu organ yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilmektedir.

1. YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNE YATIŞ ENDİKASYONLARI

Akciğer grafisi veya toraks tomografisinde bilateral infiltrasyonlar veya multi-lober tutulum olup dispne ve solunum güçlüğü bulguları olan, takipneik olan (solunum sayısı $>30/\text{dk}$), 5 litre/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen oksijen saturasyonu %90'ın altında ve parsiyel oksijen basıncı 70 mmHg'nın altında olan olgular ya da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı < 300 olan hastaların yoğun bakım ünitesinde izlemi önerilmektedir.

Hemodinamisi bozulmuş olan hastalar da yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidirler. Hipotansiyon varlığı (sistolik kan basıncı < 90 mmHg, olağan sistolik kan basıncında > 40 mmHg düşüş ya da ortalama arter basıncı < 65 mmHg olarak tanımlanmaktadır), hiperlaktatemi ($> 4\text{mmol/L}$), uzamış kapiller geri dolum ve ciltte perfüzyon bozukluğuna bağlı morluklar (mottling bulguları) bozulmuş hemodinami bulguları olarak kabul edilmektedir.

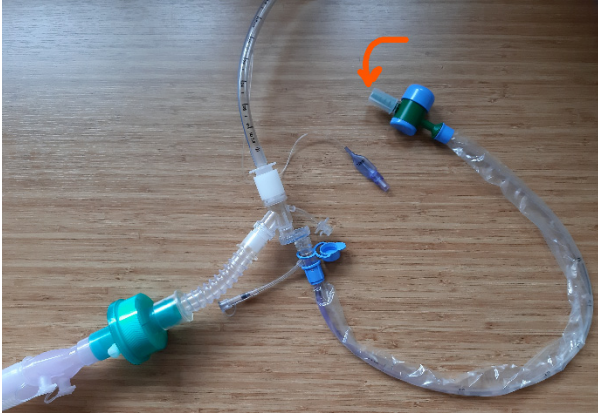
Ayrıca böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, trombositopeni, konfüzyon gibi çoklu organ disfonksiyonu varlığında da hastaları yoğun bakım ünitesinde takip etmek uygun olacaktır.

2. YOĞUN BAKIMA ÖZEL ENFEKSİYON KONTROL ÖNLEMLERİ

Çin ve İtalya'dan yapılan yayınlar, sağlık çalışanları arasında virüs yayılımının çok yüksek olduğunu göstermiştir. Yoğun bakım ünitelerinde yapılan işlemlerden dolayı aerosol oluşumu da daha fazla olmaktadır. Bu nedenle sağlık çalışanlarının enfeksiyondan korunma konusunda eğitimi özellikle önem kazanmaktadır. Hastalarda ve ortamda virüs yükünün daha fazla olması nedeniyle burada çalışan personelin koruyucu önlemlere daha sıkı uyması gerekmektedir.

Virüsün damlacık ve temas yoluyla bulaştığı bilinmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde uygulanan entübasyon, ekstübasyon,ambu uygulaması, non-invaziv mekanik ventilasyon, yüksek akımlı nazal oksijen uygulaması, bronkoskopi ya da trakeostomi açılması gibi birçok işlem yüksek aerosol oluşumuna sebep olmaktadır. Bu nedenle hastalar izole odalarda ve mümkünse negatif basınçlı odalarda takip edilmelidir. Özellikle aerosol oluşumuna yol açan işlemler negatif basınçlı odalarda yapılmalıdır. Bu işlemleri yapacak sağlık çalışanlarının da N95 maske/FFP2 maske, eldiven, önlük/tulum, ve gözlük/siperlikten oluşan kişisel koruyucu ekipman ile hastaya yaklaşması önerilmektedir.

Mekanik ventilatör olarak çift hatlı devrelerin kullanıldığı cihazlar tercih edilmeli, ekshalasyon hatlarına da ortama bulaşı önlemek amacıyla mutlaka filtre yerleştirilmelidir. Bu hasta grubunda açık endotrakeal aspirasyondan kaçınılmalıdır. Kapalı devre aspirasyon sistemi temin edilerek, hasta ventilatöre bağlanmadan önce aspirasyon sistemi solunum devresine bağlanmalı ve mecbur kalınmadıkça devre bütünlüğü bozulmamalıdır (Resim 1).



Resim 1 - Kapalı devre aspirasyon sistemi, hasta ventilatöre bağlanmadan önce solunum devresine bağlanarak hazırlanmış olmalıdır. Ok ile işaretli uç aspiratöre bağlanır. Mecbur kalınmadıkça devre bütünlüğü bozulmamalıdır.

Hastaların transfer için bir başka ventilatöre aktarılması gibi işlemler sırasında önce ventilatör kapatılmalı ardından entübasyon tüpü klemplenerek hasta ayrılmalıdır.

Ambu kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda, maske ileambu arasına viral filtre takılması ve maskenin yüze tam kaçak olmayacak şekilde tam oturmasının sağlanması önemlidir (Resim 2).



Resim 2 - Ambu kullanılması gerektiğinde maske ileambu arasına viral filtre yerleştirilmesi önerilir.

3. SOLUNUM DESTEĞİ VE OKSİJEN TEDAVİSİ

Çin’de yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilen ağır hastaların yaklaşık %70’inde oksijen desteğine ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. Avrupa yoğun bakım derneği (ESICM) tarafından yayınlanan kılavuzda da hastalarda parmak ucu oksijen saturasyonu %92 altına düştüğünde hedef oksijen saturasyonu %92-96 olacak şekilde uygun ara yüz (nazal kanül, oksijen maskesi) ile oksijen desteği sağlanması önerilmiştir. Eğer 5 lt/dk üzerinde akım ihtiyacı varsa yeniden solumaya izin vermeyen rezervuarlı oksijen maskelerinin kullanılması düşünülmelidir. Bu hastalar servislerde yakın takip edilmeli ve düzenli bir şekilde vital bulguları monitörize edilmelidir. Hastaların çok hızlı kötüleşebildiği akılda tutulmalıdır. Servis takibinde oksijen ihtiyacında belirgin artış gözlenen hastalar yoğun bakım ekiplerine yatış ve tedavi önerileri için danışılmalıdır.

3.1. Pron Pozisyon

Genel olarak ARDS hastalarında pron pozisyonunun oksijenizasyonu arttırdığı ve mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır. COVID-19 için Sepsiste Sağkalım Kılavuzunda da $PaO_2/FiO_2 < 150$ olan (orta-ağır) ARDS hastalarında günde 12-16 saat pron pozisyonlama önerilmiştir. COVID-19 nedeniyle ağır pnömoni tablosunda olan hastalara da erken dönemde, entübasyon öncesinde, uygulanan pron pozisyonunun oksijenizasyonu iyileştirdiği bildirilmektedir. Oksijen ihtiyacında artış gözlenen hastalarda, uygun oksijen desteği yanı sıra pron pozisyon teşvik edilmelidir.

3.2. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Desteği

Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi bir nazal kanül aracılığıyla 60 litre/dk’ya kadar çıkan akımla %100’e varan konsantrasyonda nemlendirilmiş oksijen tedavisinin hastalara uygulandığı non-invaziv bir yöntemdir. Aynı zamanda verilen havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi sağlandığı için nazal kurumaya yol açmaz.

Rochwerger ve ark. yapmış olduğu meta-analizde yüksek akımlı nazal oksijen tedavisinin akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyon oranını azalttığı, ancak mortaliteyi

değiştirmedeği gözlenmiştir. COVID-19 nedeniyle gelişen akut solunum yetmezliği tablosunda yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çin'den Wang ve ark. retrospektif olarak yayınladığı küçük bir grup hastada $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ mm Hg olan hastalarda yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi uygulanması faydalı bulunmuştur. Ancak bu oran < 200 mm Hg olduğunda başarısızlık oranının arttığı ve hastaların entübasyon ihtiyacının kaçınılmaz olduğu bildirilmiştir. Genel ARDS popülasyonu ile yapılan çalışmalarda, solunum yetmezliği gelişen hastalarda entübasyonda gecikmenin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla yüksek akımlı oksijen tedavisi başlanan hastalar yakın takip edilmeli, istenen yanıt alınamıyorsa hastanın entübasyonu geciktirilmemelidir. Yanıt olarak dispne hissinde azalma, solunum sayısında azalma, taşikardinin gerilemesi, oksijenizasyonun düzelmesi gibi parametrelerin kullanılması uygun olacaktır.

Yüksek akımlı nazal oksijen uygulaması sırasında buruna tam oturan bir ara yüz ve düşük akım uygulanması ile virüs saçılımında artış olmayacağı (diğer oksijen desteği uygulamaların göre) ya da çok az olacağı düşünülmektedir. Ancak akım hızı arttıkça virüs saçılmasının arttığını gösteren çalışmalar vardır.

Dünya Sağlık Örgütü de yayınladığı kılavuzda seçilmiş hastalarda yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi uygulanmasını önermiştir. Ancak yakın monitorizasyon ile hastaların izlenmesi gerektiğinin ve hastanın kliniğinin hızlı bozulabileceği ve acil entübasyon ihtiyacı olabileceğinin unutulmaması gerektiği belirtilmiştir.

3.3. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

Non-invaziv mekanik ventilasyon bir arayüz (maske, helmet) aracılığıyla hastaya mekanik ventilasyon uygulanması işlemidir. Bu yöntem, diğer organ yetmezliklerinin eşlik etmediği, hafif ARDS tablosunda entübasyon ihtiyacını azaltsa da, orta ve ağır ARDS tablolarında entübasyonda gecikmeye sebep olarak mortaliteyi arttırabileceği bildirilen bir uygulamadır.

Ayrıca aerosol oluşumunu arttırabileceği de bildirilmektedir, bu nedenle non-invaziv mekanik

ventilasyonun güvenliği tartışılmaktadır. Seçilmiş hastalarda kullanılması önerilmektedir. Uygulama sırasında helmet, yoksa yüze tam oturan yüz maskesi kullanılabilir. İnspirasyon ve ekspirasyon kolu olan solunum devreleri ve mutlaka virüs engelleyici özelliği olan filtreler kullanılarak uygulanmalıdır.

Yoğun sekresyonu olan, hava yolu açıklığını koruyamayan, hemodinamik olarak stabil olmayan veya bilinç bulanıklığı olan hastalarda uygulanmamalıdır. Uygun görülen olgularda, negatif basınçlı izolasyon odalarında kısa süreli, yakın gözlem altında denemesi doğru olacaktır. Solunum sayısı, kardiyak ritim, kan basıncı, parmak ucu oksijen saturasyonu monitorize edilmeli, hasta yakın gözlemlerde tutulmalıdır. Bulgularında düzelme olmayan ya da kötüleşme olan, solunum iş yükünün arttığı hastalarda gecikmeden invaziv mekanik ventilasyona geçilmelidir.

3.4. İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Ağır hipoksi; ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna veya intrapulmoner şant gelişimine işaret etmektedir. Eğer hipoksi oksijen desteği ile düzelmiyorsa bu durum şant gelişimine bağlıdır ve ortaya çıkan ağır solunum yetmezliğinin yönetimi entübasyon ve invaziv mekanik ventilasyon gerektirir. Derin hipoksi, yaygın infiltratların bulunması ya da artmış solunum sayısı tek başına entübasyon endikasyonu olmamalıdır.

Entübasyon işlemi mümkünse negatif basınçlı izole odada yapılmalıdır. Entübasyon işlemi en az sayıda kişiyle, bu konuda en deneyimli doktor tarafından gerçekleştirilmelidir. İşlem sırasında odada bulunacak herkes, yüksek aerosol riskine karşı, uygun kişisel koruyucu ekipmanını giyinmiş olmalıdır. Mümkünse ambulamadan kaçınılmalı ve preoksijenizasyon rezervuarlı maske ile yapılmalıdır. Ambu kullanılması gerekiyorsa, maske ile arasına virüs filtresi yerleştirilmelidir ve ambulama sırasında maskenin yüze tam oturduğundan emin olunmalıdır. Hızlı ardışık entübasyon uygulanmalı, nöromusküler blokaj ile tam kas gevşemesi sağlanmalı ve öksürük gibi aerosol oluşumuna yol açacak reflekslere izin verilmemelidir. Maruziyeti en aza indirmek için mümkünse video-laringoskop ve/veya entübasyon kabini kullanılmalıdır. Endotrakeal tüpün balonu

şişirilmeden hasta mekanik ventilatöre bağlanmamalı ve havalandırılmamalıdır.

Hastanın tidal volümü, boyuna göre hesaplanacak olan tahmin edilen vücut ağırlığının kilogramı başına 6-8 ml/kg olarak ayarlanmalıdır. Plato basıncının 30 cm H₂O altında tutulması hedeflenmelidir. Orta ve ağır ARDS tablosunda yüksek PEEP (>10 cm H₂O) uygulanmalıdır. FiO₂ mümkün olan en düşük alt sınıra çekilmelidir. Hastanın pH ve pCO₂ değerleri başta olmak üzere kan gazı değerlerine göre solunum sayısı <35 /dk olacak şekilde ayarlanabilir. İntrakraniyal basınç artışı gibi kontraendike olabilecek durumların varlığı dışında, ağır olgularda pCO₂ artışına izin verilebilir (permisif hiperkapni).

Gattinoni ve arkadaşları COVID-19 hastalarının fenotiplerine göre 2 farklı gruba ayrılabilirliğini bildirmişlerdir. L tipi hastalar düşük elastans (yüksek kompliyans), düşük ventilasyon-perfüzyon oranı, düşük akciğer ağırlığına sahiptirler ve rekrutman manevralarına iyi yanıt vermezler. Ventilasyondan ziyade perfüzyonda bozulmanın, hipoksik vazokonstriksiyonun kaybedilmesinin hipoksemiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. H tipi hastalar ise yüksek elastans (düşük kompliyans), yüksek şant oranı, ve artmış ağırlığı olan akciğerlere sahiptir ve rekrutman manevralarına daha iyi yanıt verirler. H tipi hastaların klasik ARDS tablosu gibi yüksek PEEP, düşük tidal volüm, pron pozisyonlama ile tedavi edilmesini; L tipi hastaların ise daha yüksek tidal volümleri (8-9ml/kg) tolere edebileceği ve düşük PEEP (8-10 cmH₂O) ile daha iyi yönetilebileceğini önermişlerdir.

Hastaların ventilatörden ayrılma süreçleri de önem taşımaktadır. Hastaların ekstübasyona hazır olup olmadıkları günlük olarak ayrıntılı değerlendirilmelidir. Bilinci açık, kooperasyonu tam, hava yolunu koruyabilen, sekresyonunu çıkartabilecek kas kuvvetine sahip ve oksijen ihtiyacı azalmış hastalar ventilatörden ayrılma (weaning) açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda normalde uygulanan T-tüp denemesi aerosol oluşumunu arttırabileceği için önerilmez. Bu hastalar basınç destek modunda alındıktan sonra PEEP=5 cm H₂O ve PSV=0 cm H₂O ayarlanarak weaning denemesi yapılabilir.

Ekstübasyon sırasında yüksek aerosol riski olabileceği unutulmamalıdır. Bu işlem de mümkünse negatif basınçlı izole odada ve uygulayacak ekip tam donanımlı kişisel koruyucu ekipmanını giyinmiş halde yapılmalıdır. İçeride minimum sayıda kişi olmasına dikkat edilmelidir. İşlem esnasında hastanın üzeri şeffaf bir örtü ile kapatılarak ortama aerosol saçılımı azaltılabilir.

3.5. Kurtarıcı Tedaviler

Derin hipoksisi olan, ARDS nedeniyle entübe hastalarda, ARDS konusundaki diğer tecrübeler dikkate alınarak, rekrutman manevraları, nöromusküler bloker infüzyonu (24 saat süreyle), sistemik kortikosteroidler, nitrik oksit inhalasyonu denemesi, seçilmiş uygun hastalarda V-V ECMO kullanımı düşünülebilir.

Mevcut literatür ışığında, bu hastalarda rutin olarak intravenöz immünglobulinlerin (IVIG) ve konvalesan plazmanın kullanılması önerilmemektedir. Diğer antiviral ve immünmodülatuar tedavi yaklaşımları ile ilgili olarak bir öneride bulunmak için de henüz yeterli veri bulunmamaktadır, çalışmalar devam etmektedir.

4. DİĞER DESTEK TEDAVİLER

4.1. Hemodinamik Destek Tedavisi

Özellikle Çin'den elde edilen verilerde yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların %30 kadarında septik şok tablosu izlendiği belirtilmiştir. Ruan ve ark. yaptığı 150 hastalık incelemede ise şok tablosunun ölümlerin %40'ının sebebi olduğu tespit edilmiştir.

COVID-19 seyri sırasında sıvı tedavisi uygularken dikkatli olunmalıdır. ARDS seyri sırasında ortaya çıkan yaygın alveolar epitelyal ve kapiller endotelyal hasar nedeniyle, liberal sıvı tedavisinin akciğer ödemi artırarak tabloyu ağırlaştırabileceği düşünülmektedir. COVID-19 seyri sırasında da ARDS seyrinde olduğu gibi, diğer organların perfüzyonunu bozmayacak şekilde negatif sıvı dengesi sağlanması önerilmektedir. Septik şok gelişen hastalarda sıvı resüsitasyonu akciğer fonksiyonları da dikkate alınarak çok kontrollü bir şekilde yapılmalıdır. COVID-19 için Sepsiste Sağkalım Kılavuzunda şok tablosunda, statik ölçümler yerine, sıvı yanıtılığının değerlendirilmesi için cilt ısı, kapiller geri dolum

zamanı, laktat düzeylerinin takibi gibi dinamik parametrelerin kullanılması önerilmektedir. Dengeli kristaloid sıvıların kullanılması, özellikle sentetik kolloidlerden kaçınılması önerilmektedir. Hemodinami kontrol altına alındıktan sonra, başka bir endikasyon yok ise idame sıvı başlanması önerilmemektedir. Bu hasta grubunda yeterli çalışma ve veri bulunmaması nedeniyle genel kritik hastalarda uygulandığı gibi şok tablosundaki hastalarda ortalama arteriyel kan basıncı 60-65 mmHg hedeflenmesi ve gerektiğinde vazopressör ajan olarak noradrenalin kullanılması önerilmektedir. İkinci ajan olarak adrenalin tercih edilmelidir. Sıvı resüsitasyonu yapılmış olan, vazopressör tedaviye rağmen yeterli hemodinamik stabilize sağlanmayan hastalarda, zayıf bir öneri olarak düşük doz steroid tedavisi başlanabileceği belirtilmektedir.

Ayrıca, COVID-19 tablosunda miyokardit ve diğer ciddi kardiyak komplikasyonlarla sık karşılaşılmaktadır. Kardiyak disfonksiyonun eşlik ettiği, sıvı resüsitasyonu ve noradrenaline yanıt alınamadığı durumlarda dobutamin önerilmektedir.

4.2. Beslenme Desteği

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen tüm diğer hastalarda olduğu gibi COVID-19 hastalarında da beslenme desteği önem taşımaktadır. Bu hastalar malnütrisyona yatkındır ve malnutrisyon nedeniyle oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi gerekmektedir. Öncelikle oral alabilecek hastalar değerlendirilerek mümkünse oral yoldan beslenme sağlanmalıdır. Entübe hastalarda ise bir kontrendikasyon yok ise enteral yol kullanılmalıdır. Sinüzit olasılığını azaltmak için hastalara orogastrik beslenme tüpü takılarak standart enteral ürün ile beslenme önerilir. Akut süreçte, hedef kalori 20 kcal/kg olarak hesaplanabilir. Malnütrisyonu olan hastalarda beslenme başlanırken refeeding sendromu açısından dikkatli olunmalı ve hedef beslenmeye daha yavaş ulaşılmalı, yakın elektrolit takibi yapılmalıdır. Protein miktarı da 1.3 g/kg olarak hesaplanarak verilmelidir. Enteral nutrisyonun kontrendike olduğu, tolere edilemediği ya da hedef kaloriye ulaşamadığı durumlarda parenteral nutrisyon başlanması hasta bazında değerlendirilmelidir.

Hastada kontrol altına alınamamış şok tablosu, ağır hipoksemi veya derin asidoz varlığında beslenme tedavisi bekletilmelidir. Pron pozisyon uygulanması enteral beslenme için kontrendikasyon oluşturmaz.

Tüm diğer yoğun bakım hastalarında olduğu gibi hipoglisemi ve hiperglisemiden kaçınılmalıdır. Kan şekeri takibi hasta bazında değerlendirilerek sıklığı belirlenmelidir. Kritik hastalarda, kullanılan ilaçlar ve hastanın genel durumu nedeniyle hipoglisemiye yatkınlık olabileceğinden, kan şekeri regülasyonu için kısa etkili insülin tercih edilmeli, oral antidiyabetik ajanlardan bu kritik süreçte kaçınılmalıdır.

Hasta vitamin ve eser element desteği açısından değerlendirilmelidir. Hastaların günlük gereksinimleri mutlaka karşılanmalıdır. Eksiklik tespit edildiğinde yerine konmalıdır. Yüksek doz C vitamini, D vitamini vb destek tedavileri öneren görüşler bulunmakla beraber, yüksek doz tedavilerin uygulanmasını destekleyecek yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır.

4.3. Venöz Tromboembolizm Profilaksisi/ Antikoagülan Tedavi

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen çoğu kritik hastada immobilizasyon ve sıklıkla eşlik eden yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) nedeniyle tromboembolik olaylara yatkınlık mevcuttur. Bu hastalarda kontrendikasyon olmadığı durumlarda profilaksi dozunda düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır.

COVID-19 varlığında hastalarda artmış fibrinojen ve D-dimer seviyeleri ile seyreden hiperkoagülabilite ve mikrovasküler trombozis tablosu yaygın olarak bildirilmektedir. Bu belirteçlerin seviyelerinin hastalığın şiddetiyle arttığı izlenmiştir. Bazı otopsi serilerinde de ölümlerin pulmoner emboli ve/veya pulmoner damarlarda mikrotrombozlar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle mevcut kılavuzlarda COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takip edilmekte olan hastalara düşük moleküler ağırlıklı heparin ile profilaksi başlanması, yüksek riskli hastalarda ve tromboz saptanan hastalarda tedavi dozuna çıkılması önerilmektedir.

Sonuç olarak, ağır COVID-19 olguları yoğun bakım izlemi gerektiren olgulardır. Yakın monitorizasyon ve invaziv işlemlere ihtiyaçları olabilmekte, tüm organ sistemlerinin yakın takibi ve desteği gerekmektedir. Hastalığın seyri ve optimal tedavisi konusunda belirsizliklerin de olması nedeniyle, güncel literatürün yakın takibi bu hastaların izlemi sırasında büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM et al. (2019). Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*, 9(1):69.
- Arentz M, Yim E, Klaff L et al. (2020). Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*, published online March 19.
- Cabrini L, Landoni G, Zangrillo A et al. (2020). Minimise nosocomial spread of 2019-nCoV when treating acute respiratory failure. *Lancet* 395 (10225): 685.
- Cheung JC, Ho LT, Cheng JV et al. (2020). Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*; 8(4):e19.
- Barazzoni R, Bischoff SC, Krznaric Z et al. (2020). ESPEN experts statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. Epub ahead of print.
- Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M et al. (2020). Covid-19 does not lead to a 'typical' acute respiratory distress syndrome. *Am J Respi Crit Care Med*, (published online ahead of print, 2020 March 30).
- Greco M, Laundry M, Morgan JS, et al. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. Mar 28:1–34. Epub ahead of print.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. (2020). Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*; Epub ahead of print, Feb 28.
- Guo T, Fan Y, Chen M et al. (2020). Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol*, Published online March 27.
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF et al. (2020). Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*;26(7).
- Halach B, Kaya A, Topeli A. (2020). Critically ill COVID-19 patient. *Turk J Med Sci*. 50(SI-1):585-591
- Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. (2019). Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*; 53:1802339.
- Hui DS, Chow BK, Ng SS, et al. (2009). Exhaled air dispersion distances during noninvasive ventilation via different Respiroics face masks. *Chest*; 136: 998–1005.
- Laviano A, Koverech A, Zanetti M. (2020). Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition*. 2:110834.
- Li T, Lu H, Zhang W. (2020). Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*; 9(1): 687-690.
- Lin L, Lu L, Cao W, et al. (2020) Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia, *Emerg Microbes Infect*; 9(1): 727-732.
- Livingston E, Bucher K. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*;323(14):1335.
- Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JRE. (2020). Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med*. Published online March 20,2020.
- Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al. (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45: 563-572.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*; 1-3.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020), COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması. 14 Nisan 2020. (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/covid19/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf).
- Tang N, Li D, Wang X, et al. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Tromb Haemost* 2020 Apr;18(4): 844-847.
- Topeli A. (2020). COVID19: Intensive Care Perspective. *J Crit Intensive Care*, 1(1):1-2.
- Tran K, Cimon K, Severn M, et al. (2012). Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *Plos ONE*;7(4):e35797.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. (2020). Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. Published online April 17,2020.
- Wang K, Zhao W, Li J, et al. (2020). The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann Intensive Care*, 10(1):37.
- Wang D, Hu B, Hu C (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11):1061-1069.
- Wax RS, Cristian MD. (2020). Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anesth*:1-9.
- World Health Organization (2020) Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when covid-19 disease is suspected: Interim guidance. March 14 2020. (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>).
- Wu Z, McGoogan JM (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*; 323(13):1239-1242.

Genel Rehabilitasyon Prensipleri

Öğr. Gör. Seçilay Güneş, Prof. Dr. Şehim Kutlay

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan, kentinde belirsiz etiyolojiye sahip pnömoni ile tanınmasıyla dünya, yeni bir koronavirüs (SARS-CoV-2) ün neden olduğu COVID-19 hastalığı ile tanışmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalığın pandemi olarak ilan edilmesinin ardından dünya çapında birçok kişi, tanı aldıktan veya olası vaka kabul edildikten sonra hastalığın yayılmasını önlemek/tedavi almak amaçlı izolasyon sürecine girmektedir. İzolasyon kişilerde, fiziksel aktivite kısıtlamasına yol açmakta, depresyon ve anksiyete riskini artırarak psikolojik sorunlara da neden olabilmektedir. Ayrıca, COVID-19 olan kişilerin, ilaç ve destek tedavileri alırken, tedaviye ek olarak ya da tedavileri tamamlandıktan sonra rehabilitasyon gereksinimleri ortaya çıkmaktadır. Rehabilitasyon; kişinin, fizyolojik/anatomik bozukluğunun ve çevresel kısıtlamalarının elverdiği ölçüde fiziksel, zihinsel, sosyal ve mesleki yönden erişebileceği en üst düzeye gelmesi için yapılan çabaların tümünü içerir. Rehabilitasyon ekibi COVID-19 hastalarının izleminin her aşamasında, hastaların topluma her açıdan sağlıklı bir birey olarak dönmesi için önemli bir adım olup, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzman hekimleri önderliğinde, rehabilitasyon hemşireleri, fizyoterapistler, iş uğraşı terapistleri, konuşma terapistleri, sosyal hizmet uzmanları, psikologlar ve hasta yakınlarından oluşur. Bu bölüm yazılırken COVID-19'u hastaların rehabilitasyonuna ait literatürde yeterli yayın bulunmamakta olup, COVID-19 tanısı alan hastaların hastalık seyirlerine göre planlanan genel rehabilitasyon yaklaşımları vurgulanacaktır.

1. KARANTİNA SÜRECİNDE İZOLASYON ODALARINDA REHABİLİTASYON

Dünya genelinde istatistiksel veriler değerlendirildiğinde, COVID-19 olan hastaların %80'inin hastalığı hafif geçirdiği belirtilmiştir (1). Ülkemizde hastalar, hastaneye yatışın gerekmediği durumlarda evde, yatış gerektiği durumlarda ise hastane odalarında tek kişi izole olacak şekilde bu süreci geçirmektedir. Sadece bir haftalık yatak istirahatinin bile kişide %20'ye kadar ciddi kas kaybına neden olabildiği düşünüldüğünde genel durumu iyi ancak izole olan hastaların bu dönemi hareketsiz kalarak geçirmemesi önemlidir (2). Her birey Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzman hekimi tarafından egzersiz geçmişine, kültürel yapısına, uzun ve kısa dönemli tedavi beklentilerine göre değerlendirilmeli bireye uygun bir egzersiz programı oluşturulmalıdır. İzolasyonun gerekli olduğu bu hastalarda, sağlık profesyonellerinin korunması da ilk hedef olduğu için egzersiz programları, uygun olgularda, görsel materyalle

desteklenmelidir. Bu dönemde eklem hareket açıklığı, germe ve hastanın durumuna göre kas kuvveti ve dayanıklılığını arttırmak amacıyla güçlendirme egzersizleri tedavi planında düşünülebilir. Üst ekstremité için uygun ağırlıklar veya elastik bantlar, alt ekstremité için kum torbaları ve elastik bantlar ile yapılacak yatak başı egzersizleri idealdir.

2. YOĞUN BAKIM HASTALARINDA REHABİLİTASYON

COVID-19 nedeniyle takip edilen hastaların yoğun bakımda izlemini gerektirecek en önemli problem ağır pnömoniye bağlı solunum zorluğudur. Türkiye'de yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) COVID-19 nedeniyle takip edilen hasta sayısı güncel bilgilerle 1922'dir. Bu hastaların %53'ü entübe olup %47'si mekanik ventilasyona ihtiyaç duymadan takip edilmektedir (3). Dünya genelinde bakıldığında, hastaneye yatan tüm hastaların %20'si yoğun bakıma

ihtiyaç duymaktadır (4). Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda en sık akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (%60-70), şok (%30), miyokardiyal disfonksiyon (%20-30) ve akut böbrek hasarı (%10-30) gözlenmektedir (5). Çin'den gelen verilerde COVID-19 hastalığı için ortalama YBÜ yatış süresi 8 gün olarak belirlenmiş olsa da yoğun bakımda yatış süreleri hastaların sistemik ek hastalığı olup olmadığına ve gelişen komplikasyonlara göre değişebilmektedir (6). COVID-19 nedeniyle YBÜ düzeyinde bakım gerektiren hastaların oranları göz önüne alındığında, yoğun bakım sonrası rehabilitasyona ihtiyaç duyacak önemli sayıda hasta olacağı düşünülmektedir. COVID-19 için destekleyici YBÜ bakımına ilişkin veriler yetersizdir ve mevcut öneriler diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ve genel yoğun bakım yönetiminden elde edilen mevcut kanıtlara dayanmaktadır.

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda görülen en önemli problem immobilizasyona bağlı fiziksel kondüsyon eksikliği, buna ikincil solunum, kardiyovasküler, kas-iskelet, sinir sistemi, böbrek ve endokrin sistemlerinde işlev bozukluğudur.

Hastaların karşılaştığı en önemli ve sık görülen problem immobilizasyona bağlı kas güçsüzlüğü ve kas atrofileridir. Hareketsiz kalmanın ilk 4 gününde miyofibriler proteinlerin yıkıma uğradığı, 9. günden sonra hem miyofibriler hem sarkoplazmik proteinlerin yıkılmaya başladığı gösterilmiştir (7). Yoğun bakımda gelişen kas zayıflığı, bilateral ve simetrik olarak görülmekte ve 7 güne kadar mekanik ventilatörde kalan hastaların %25'inde, 7 günden uzun ventilatöre bağlı kalanların ise %50'sinde görülmektedir (8). Bu edinilmiş kas güçsüzlüğü sadece kullanmama ile ilişkili olmayıp, aksonal polinöropati (kritik hastalık polinöropatisi), miyopati (kritik hastalık miyopatisinden) veya daha sık olarak her ikisinin kombinasyonundan (kritik hastalık nöromiyopatisi) kaynaklanmaktadır (9,10). Klinik, elektrofizyolojik veya histolojik tanı kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığına bağlı olarak, kritik hastalık nöromiyopatisinin prevalansının %25 ila %100 arasında değiştiği belirtilmektedir (8,9). Risk faktörleri olarak sistemik inflamatuvar yanıtın şiddeti ve süresi, YBÜ kalış ve mekanik ventilasyon süresi en önemlileri olup, hiperglisemi, hipoalbuminemi, parenteral nütrisyon, kortikosteroid uygulaması ve nöromüsküler bloke

edici ajanlar da nöromiyopatiyi tetiklemektedir. COVID-19 hastalığının seyrinde gelişen sitokin fırtınasına ikincil artmış inflamasyonun, nöromüsküler güçsüzlüğe katkıda bulunabileceği akılda tutulmalı, hastalar risk faktörleri açısından yakından takip edilmelidir.

Bir diğer sık görülen problem kontraktürler olup, çok sayıda çalışma, immobilizasyon sonrası kas liflerinde kısalma çevre yumuşak dokularda sertleşme geliştiğini ve 2 ila 3 haftalık immobilizasyonun kontraktürlere neden olduğunu göstermektedir (11,12). Uzun süreli kritik hastalığı olan ve yatak istirahat süresi beklenenden uzun olacak hastalarda kas güçsüzlüğünü ve kontraktürleri mümkün olduğunca erken önlemek veya hafifletmek fonksiyonel hayata dönüşü kolaylaştırmak için oldukça önemlidir.

Hareketsizliğin yarattığı diğer sistemik problemler kemik mineral yoğunluğunda azalma; heterotropik ossifikasyon gelişimi, derin ven trombozu ve pulmoner embolidir. Sistemik problemler rehabilitasyon süreçlerinde gecikmeye yol açabileceği için hastalar bu açıdan da yakın takip edilerek tedavi edilmelidir.

Yoğun bakımda rehabilitasyon stratejileri hastanın fiziksel, fonksiyonel ve bilişsel yeteneklerini geri kazandırmayı amaçlar ve yoğun bakım sonrası sendromu ile ilişkili komplikasyonları azaltmak için erken rehabilitasyon önemlidir. Erken rehabilitasyona başlamadan önce rehabilitasyon uygulamalarının güvenliği, dozu, sıklığı ve uygulama şeklini belirlemek açısından hastanın değerlendirilmesi oldukça önemli olup interdisipliner yaklaşım gerektirir. COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda yoğun aerosol teması olabileceği için, rehabilitasyon ekibinin uygun koruyucu ekipmanla (koruyucu önlük, bone, N95 maske, koruyucu gözlük, eldiven) YBÜ'ne girmesi, ekibin korunması açısından oldukça önemlidir. Koruyucu ekipman giyme ve çıkartma usulleri kılavuzlara uygun olmalıdır (13). Hastanın kooperasyon seviyesi, kardiyovasküler rezervi, fonksiyonel durumu, bireysel özellikleri (bası yarası, tromboemboli varlığı, trombosit değerleri) ve eklem hareket açıklıkları değerlendirildikten sonra kişiye özel rehabilitasyon planı oluşturulmalıdır. "Erken" rehabilitasyon terimi, fizyolojik

düzensizliklerin stabilizasyonundan hemen sonra başlayan ve genellikle hastaların mekanik ventilasyonu ve vazopresör infüzyonları devam ederken yapılan rehabilitasyon girişimlerini ifade etmektedir. Yoğun bakım hastalarında erken rehabilitasyonun en önemli ve ilk amacı hava yolu temizliğinin (*airway clearance*) sağlanmasıdır. Bu dönemde pulmoner rehabilitasyon önemli bir yer tutmaktadır. COVID-19'lu hastaların pulmoner rehabilitasyonu bu kitapta ayrı bir bölümde ayrıntılı olarak yer almaktadır (bknz: Bölüm 16).

Erken dönem rehabilitasyonun bir diğer bileşeni hastanın uygun pozisyonlanmasıdır. Sürekli sırtüstü pozisyon (0^0 yatak başı yüksekliği) gastroözofageal reflü ve aspirasyon olasılığını, buna bağlı gelişebilecek pnömoni riskini artırır. Bu yüzden hastaların yoğun bakıma kabulünden itibaren, kontrendike olmadığı sürece, yatak başının 30° ila 45° açığa yükseltilmesi reflü ve pnömoniyi önlemek ve ventilasyonu iyileştirmek için önerilmektedir (14,15). Uygun pozisyonlama cilt tahrişini önlemeye yardımcı olur, sekresyonları harekete geçirir, akciğer havalandırmasını iyileştirir, ventilatörden ayrılmayı kolaylaştırır (16). Uzun süre aynı pozisyonda kalma kapiller kan basıncında değişikliklere yol açarak dokularda hipoksi, iskemi ve bası yaralarına ve özellikle kompresyona hassas olabilecek sinirlerde (peroneal, radial) bası nöropatisine ve sekonder kas güçsüzlüklerine neden olabilir. Bu nedenle bası yaralarından kaçınma ve bası nöropatilerini engelleme amaçlı 2 saatte bir yatak içi pozisyon değişimi yapılmalıdır.

Bilinci kapalı ve koopere olamayan hastalarda, hastanın iş birliğine gerek duyulmayan ve kardiyopulmoner sisteme ek yük getirmeyen rehabilitasyon uygulamalarıyla başlanmalıdır. Bu dönemde eklem hareket açıklığının korunması ve kontraktürlerin önlenmesi öncelikli hedeftir. Bu amaçla günde 3 kez, üst ve alt ekstremitelerde her eklem için 10 tekrardan oluşan her yöne pasif eklem hareket açıklığı egzersizlerine eşlik eden kas germe egzersizleri önerilmektedir (17). COVID-19'lu hastalar özelinde düşünüldüğünde korunma ve bulaşı azaltma ve kaynakların etkili kullanımı açısından yatağında pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri ve pozisyonlama uygulamaları

hastanın yoğun bakım hemşiresi tarafından da uygulanabilir.

Hasta iyileştiğinde fonksiyonel yürümesini etkileyebilecek en önemli ve en sık görülen sorunlardan biri aşıl tendonunda kısılma ve ayak bileği fleksiyon kontraktürü olup, önlemek için ayak bileğini 90 derecede tutan istirahat splintlerinden faydalanılabilir. Kasları güçlendirme amaçlı motor sinirlerin düşük voltajlı elektrik akımları ile stimüle edilmesi (Nöromusküler elektrik stimülasyonu-NMES) önerilmektedir (18). Eklem kontraktürü gelişmiş ya da gelişmesi için risk altında olan hastalarda sürekli pasif hareket cihazları (CPM) günlük 20 dk. olacak şekilde kullanılabilir. İzolasyon odalarından çıkarılacak (elektrik stimülatörü gibi) cihazları kılavuzlarda belirtilen şekilde uygun sterilizasyon yöntemleriyle sterilize etmek önemlidir. Ayrıca elektrik stimülasyonu esnasında kullanılacak elektrotlar kişiye özel olup tek kullanımlık olmalıdır.

Hastalar sözel uyarıya cevap verdiği andan itibaren yatak içi ve yatak kenarında oturma aktivitelerine başlanmalı, mümkün olan hızlı bir biçimde ayakta durma, sandalyeye transfer eğitimi ve yardımcı veya yardımsız yürüme gibi erken mobilizasyon aktivitelerine geçilmelidir. Mobilizasyon, artmış ventilasyon, merkezi ve periferik perfüzyon, dolaşım, kas metabolizması ve uyanıklık gibi akut fizyolojik tepkileri ortaya çıkarmak için yeterli fiziksel aktiviteyi ifade eder. Erken mobilizasyonun hastaların yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış ve deliryum süresini azalttığı, ventilatörsüz günleri arttırarak fonksiyonel durumda artışa neden olduğu gösterilmiştir (19). Ayrıca derin ven trombozu, pulmoner emboli ve bası yarası gibi komplikasyonları engellediği bilinmektedir. Ancak etkili erken mobilizasyon, hastaların komut almasını güçleştirecek deliryum ve sedasyon varlığı ile sınırlanmaktadır. Mekanik ventilasyonu kolaylaştırmak, girişimlere toleransı arttırmak ve hasta ağrısını ve kaygısını hafifletmek için YBÜ sedasyonu gerekli olsa da, yapılan çalışmaların çoğu sedasyona bağlı nörobilişsel bozuklukların erken mobilizasyona geçişi engellediği bildirilmiştir (20). Hafif sedasyon ve kendiliğinden uyanma ve nefes alma denemeleri olan sedasyon protokolleri, hastanın aşırı sedatif

ilacın zararlı etkilerine maruz kalmasını azaltan stratejilerdir (21).

Erken mobilizasyon girişimleri, özellikle destekleyici cihazlara hala ihtiyaç duyan hastalar ve yardımsız ayakta durma güçlüğü olan hastalar için zorlayıcı olmakla birlikte, hasta için değerli bir deneyimdir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda aktif mobilizasyona geçiş için en önemli engel, hastaların hareketliliğin kritik yaşam destek cihazlarına (endotrakeal tüpler, göğüs drenleri, arteriyel ve santral venöz girişim kateterleri) zarar vereceği endişesi taşımasıdır. Ancak mobilizasyon girişimleri esnasında yan etki riski çok düşük olup, denemelerden korkulmamalı, hastalar cesaretlendirilmelidir. Mobilizasyonun başlıca amacı hastayı yatak kenarında tolere edebildiği en dik pozisyonda tutmaktır. Dik pozisyon oksijenasyonu artırır, alveoler ventilasyonu ve V/P oranını arttırarak O₂ transportunu optimize eder, vücut sıvılarının normal dağılımını sağlar ve korur (22). Ancak bu hastalarda erken mobilizasyon, invaziv tedaviler gerektiren kritik pulmoner ve hemodinamik durum nedeniyle komplikedir. Bu yaklaşımlara karar verilirken YBÜ ekibi ile birlikte karar verilmelidir. Ayrıca, kritik hastalık nedeniyle, mevcut tıbbi durum hızla değişebilir. Bu nedenle mobilizasyon öncesinde ve sırasında günlük olarak hastaların güvenliğinin izlenmesi hayati önem taşımaktadır. Mobilize edilmek istenen her hasta her uygulama öncesi ve uygulama sırasında potansiyel riskler ve faydalar göz önünde bulunduracak şekilde kesin kontrendikasyonlar ve göreceli kontrendikasyonların varlığı açısından taranmalıdır. Bu amaçla kesin ve olası kontrendikasyonlar belirlenmiştir (23).

Kesin kontrendikasyonlar

- Yakın geçirilmiş miyokardiyal iskemi
- Kalp hızının <40/dk, >130/dk olması
- Ortalama arteriyel kan basıncının <60 mmHg ve >110 mmHg olması
- Oksijen saturasyonunun ≤ %90 olması
- Ventilasyon parametrelerinde FIO₂ ≥ 0.6, PEEP ≥ 10 cm H₂O olması
- Solunum sayısının >40 /dk olması
- Richmond ajitasyon sedasyon skalasına göre : -4, -5, 3, 4 düzeyinde olan hastalar

- Yüksek doz inotrop alan hastalar (dopamin ≥ 10 mcg/kg/dk, nor/adrenalin ≥ 0,1 mcg/kg/dk)
- Vücut ısısının ≥ 38.5 ≤ 36 C° olması

Göreceli kontrendikasyonlar

- Azalmış bilinç düzeyi
- Terleme, anormal yüz rengi, ağrı, yorgunluk
- Stabil olmayan kırık varlığı
- Mobilizasyonu güvenli kılmayacak hastalık varlığı
- Nörolojik instabilite varlığı (intrakranial basıncın ≥ 20 cm H₂O olması)

Durumu uygun olan hastalarda yoğun bakımdaki yatışın 2-5 günleri arasında mobilizasyona başlanmalıdır. Erken mobilizasyon programı, pozisyonlama, pasif-aktif, yardımcı-aktif eklem hareketleri, yatak içinde oturma, yatak kenarında oturma, sandalyeye transfer, ayakta durma ve yürümeyi içerir. Hasta yatak başının 30-45° de olduğu postürü rahatça koruyabildiği durumunda, yatak içinde dik pozisyona getirilerek, aralıklarla 1-2 saat bu postürde kalacak şekilde pozisyonlanır. Yatak kenarında rahatça oturmaya başlayan hastalarda ilk hedef, ayakta durma ve yürüme çalışmalarına başlamaktır. Bu amaçla öncelikle yatak kenarında, alt ekstremitelere ağırlık aktarma hareketlerine başlanarak yardımcı ayakta durma üzerinde çalışılmalıdır. Statik ayakta durma, ağırlık kaydırma ve yerinde yürüyüş adımları çalışılması gereken hareketlerdir. Bu dönemde hastanın fonksiyonel durumuna uygun yardımcı cihazlardan destek alınabilir. Hastanın kendi gücünü kullanarak 10 saniye boyunca statik ayakta durabildiği veya 3 kez yataktan kalkabildiği zaman, transfer egzersizlerine (yataktan koltuğa/sandalyeye geçme) egzersizlerine başlanır (17). Hasta egzersizlerin her aşamasında güvenlik açısından gözlenmelidir. Ancak hareketleri kendi başına yapabilmesi için cesaretlendirilmesi, hastanın bağımsız ve fonksiyonel olabilmesi açısından önemlidir.

Aerobik eğitim ve kas güçlendirme egzersizlerinin, rutin mobilizasyona ek olarak, uzun süreli mekanik ventilasyonda kronik kritik hastalığı olan hastalarda tek başına mobilizasyondan daha fazla yürüme mesafesi gelişimine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda mekanik

ventilatörden yeni ayrılan hastalarda rehabilitasyon programına eklenen üst ekstremité güçlendirme egzersizlerinin genel mobilizasyonu, egzersize dayanıklılığı ve performansı arttırdığı, dispneyi azalttığı gösterilmiştir (24). Bu nedenle hastaların kooperasyon düzeyleri yükseldikçe düşük dirençli, çok tekrarlı dirençli egzersiz modalitelerinin tedaviye eklenmesi uygundur. Egzersizin sıklığı, yoğunluğu, süresi ve tipi kişiye özel olacak şekilde ayarlanmalıdır. Egzersiz reçetesi, zamana bağlı olmaktan ziyade hastanın cevabına bağlıdır ve bir tedavi seansında egzersizin güvenli bir şekilde tolere edildiği gözlemlendikten sonra, hasta olumlu cevap verirse, egzersizin süresi ve yoğunluğu artırılabilir. Erken mobilizasyon protokolleri uygulanırken standart bir kılavuz veya teknik olmadığı, programların kişiye özel ve hastanın ihtiyaçları göz önünde tutularak planlandığı unutulmamalıdır.

Kas güçlendirme ve mobilizasyon tedavilerinin ötesinde hastaların günlük yaşam aktivitelerini kendisinin yapması (yemek yeme, su içme) için teşvik edilmesi önemlidir. Özellikle ventilatörden ayrılıp, trakeostomi tüpüne geçilmesi, hastalarda oral yolla beslenme fırsatı sağlar ancak uzun süre mekanik ventilatörde kalan hastaların bu dönemde önemli ölçüde yutma güçlükleri yaşadığı akılda tutulmalıdır. Yapılan bir çalışmada uzun süreli mekanik ventilasyon sonrası hastaların %43'ünde (25) aspirasyon geliştiği gözlenmiştir. Ventilatörden ayrılan hastaların oro-motor kas güçleri, yutma disfonksiyonunun olup olmadığı, öksürük ve gag refleksinin yeterli olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir. Aspirasyon riskinden kaçınmak amacıyla yatak başı testlerle hasta gözlenmelidir.

Yine yoğun bakımda ventilatörden ayrılmış trakeostomi ile takip edilen hastaların iletişim güçlüğü çekmelerinin korkularını arttırdığı gözlenmiştir. Konuşma terapistlerinin de multidisipliner takımın bir parçası olduğu akılda tutulmalı ve gerektiğinde bu hastalar için destek alınmalıdır.

3. YOĞUN BAKIMDAN ÇIKAN HASTALARDA REHABİLİTASYON

Yoğun bakımda takip edilen kritik hastalar YBÜ'den taburcu olduktan sonra, aylar hatta yıllar

süren nöromusküler zayıflığa ve daha sonra fiziksel işlev bozukluklarına yol açabilecek uzun süreli hareketsizliğe maruz kalırlar. Neredeyse tüm YBÜ mağdurlarında taburcu olduktan bir yıl sonra günlük yaşam aktivitelerinde azalma görülür ve nöromusküler anormalliklerin özellikle kritik hastalık polinöropatisi olan hastaların %84-95'inde 5 yıla kadar devam ettiği bildirilmiştir (26,27). Kritik hastalıktan kurtulanların gözlemsel takip edildiği çalışmalarda, bu hastaların sadece fiziksel değil, aynı zamanda psikolojik, bilişsel ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi alanlarında da problem yaşadıkları gösterilmiştir (27).

COVID-19 hastaları için yoğun bakımdan çıktıktan sonra en büyük problem bu hastaların bulaştırmacılık olasılıklarının sürmesi nedeniyle izolasyonlarının devam etmesidir. Ancak, hastalar kişisel bakım ve günlük yaşam aktivitelerinde son derece bağımlı olabilir ve bu durum hasta ve aileleri için oldukça yıkıcıdır. Yoğun bakım şartlarında deneyimli bir ekip tarafından takip edilen bireyler, yoğun bakımdan çıktıktan sonra birçok aktivite için aile desteğine ihtiyaç duyacak, bu durum hasta ve yakınlarında fiziksel ve ruhsal zorlanmalara yol açacaktır. Aile bireylerine hastanın aldığı tedavilerle ilgili basit ve doğru bilgiler sunmak, bu aşamadan sonraki tedavi ve rehabilitasyon hedeflerini hasta yakınlarıyla paylaşmak ve hasta yakınlarının endişe ve beklentilerine cevap verebilmek önemlidir. Rehabilitasyon uzmanları ve rehabilitasyon merkezleri yoğun bakımdan kurtulanların iyileşmelerinin hızlanmasında ve aynı zamanda COVID-19 nedeniyle YBÜ'ne yeni ihtiyaç duyacak yeni hastaların akut bakımı almaları için yoğun bakım yataklarının boşalmasında kritik bir rol oynamalıdır. Taburcu olan birçok hasta yatarak rehabilitasyona ihtiyaç duyacağı için pandemi döneminde rehabilitasyon merkezlerinin akut bakım tesislerinden veya doğrudan YBÜ'den çok sayıda hasta alma planları geliştirmeleri önemlidir. Bu yüzden yatan hasta rehabilitasyon ünitelerinin, inme, travma ve multipl skleroz gibi önceden var olan koşulların alevlenmesi sonrasında yatarak rehabilitasyon gerektiren hastalar da dahil olmak üzere, yerleşik iş akışlarının üstünde, hasta kabullerinde bir artış planlaması önemlidir.

Bir pandemi bağlamında, yoğun bakımda COVID-19 nedeniyle takip ve taburcu edilmiş bir hastanın

yatarak rehabilitasyon tesisine ne zaman “hazır” olduğu konusu iyi tanımlanmalıdır. Yoğun bakımdan çıktıktan sonra servis odalarına aktarılan hastalar 3 gün ateşsiz dönemi takiben 2 kez üst üste PCR negatifliğinin ardından taburcu edilebilmektedir (13). Bu dönemden itibaren hastalar rehabilitasyon merkezlerine kabul edilmeye uygundur ancak yapılan yayınlarda gaita bulaştırıcılığının 10 güne kadar devam edebileceği gösterilmiştir (28). Bu yüzden izolasyon önlemlerine rehabilitasyonun her döneminde dikkat etmek önemlidir. Ancak COVID-19’lu hastalarda rehabilitasyona başlama zamanı ile ilgili elimizde yeterli veri bulunmamaktadır. Rehabilitasyon programına alınan hastalarda programın süresi ve sıklığına ait bilgi de bulunmamaktadır. Ancak bu hastalığın doğası düşünüldüğünde; tedavi ekibinin korunması ve beraberinde kaynakların ekonomik kullanılması gerekliliği düşünülerek hastanın durumuna göre FTR hekimi tarafından en optimal tedavi süre ve sıklığı belirlenmelidir. Rehabilitasyon programı kardiyak ve respiratuvar açıdan stabil hale gelen hastalarda öncelikli olarak düşünülmelidir.

Rehabilitasyon üniteleri, yatan hastalar arasında COVID-19’un yayılma riskini en aza indirmeyi amaçlamalıdır. Hastalarla ilgilenmek için, sağlık hizmeti sağlayıcılarının önce kendilerinin sağlıklı olması gerekir. Bu nedenle hem yatan hastalar hem de rehabilitasyon ekibi ateş ve solunum semptomları açısından yakın takip edilmelidir.

Egzersiz salonlarında çalışan fizyoterapistler ve hastalar sosyal izolasyon kuralları çerçevesinde çalışmalı, iş uğraşı terapistleri ve konuşma terapistleri hasta odalarında hizmet vermelidir. Tüm ekip koruyucu ekipman kullanımı açısından bilgilendirilmelidir. Hasta bakımı için kullanılan tek kullanımlık olmayan tıbbi cihazlar, üreticinin talimatlarına ve tesis politikalarına göre ve kılavuzlara göre temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir (13).

Yoğun bakım ünitelerinden taburcu olarak yatarak rehabilitasyon alması gerekli olmayan hastalar bireysel uygunlukta ev egzersizi programlarıyla evlerine gönderilmelidir. COVID-19 hastalığının hastalık sonrası organ fonksiyonlarında yol açacağı sekeller henüz net değildir. Bu yüzden hastalar özellikle pulmoner rehabilitasyona ihtiyaç duyup duymamaları açısından yakın takiplerle kontrol edilmelidir.

Sonuç olarak; COVID-19 hastalığının her klinik döneminde uygulanacak rehabilitasyon yaklaşımları hastaların yaşlarına, hastalık süreçlerine ve beklenen iyileşme oranlarına göre kişiselleştirilmiş tedavi planları şeklinde olmalıdır. Hastanın fonksiyonelliğinin sağlanması, bağımsızlığının artması ve yaşam kalitesinin iyileşmesinin multidisipliner/transdisipliner ve çok yönlü bir yaklaşımla sağlanabileceği bu bağlamda sağlık profesyonelleri arası koordinasyonun, iletişimin ve ekip çalışmasının önemi akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A et al. (2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet] Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
2. Fan E, Zanni JM, Dennison CR et al. (2009). Critical illness neuromyopathy and muscle weakness in patients in the intensive care unit. *AACN Adv Crit Care* 20(3):243–253.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Güncel Durum. <https://covid19.saglik.gov.tr>
4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E et al. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 13;101623.
5. Phua J, Weng L, Ling L et al. (2020). Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 6;S2213-2600(20)30161-2
6. Zhou F, Yu T, Du R et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: Retrospective Cohort study. *Lancet* 28;395(10229):1054-1062.
7. Fournier M, Roy RR, Perham H et al. (1983). Is limb immobilization a model of muscle disuse? *Exp Neurol*. 80(1):147–56.
8. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP et al. (2002). Paresis acquired in the intensive care unit: A prospective multicenter study. *JAMA* 288:2859–2867
9. Latronico N, Peli E, Botteri M (2005). Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 11:126–132.
10. De Jonghe B, Sharshar T, Hopkinson N et al. (2004). Paresis following mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 10(1):47–52.
11. Puthucherry Z, Harridge S, Hart N. (2010). Skeletal muscle dysfunction in critical care: Wasting, weakness, and rehabilitation strategies *Crit Care Med*. 38(10):676-82

12. Corcoran PJ. (1991). Use it or lose it—the hazards of best rest and inactivity. *West J Med.* 154(5):536-538.
13. T. Liang, Zhejiang University, School of Medicine. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. 2020 March 24. Available from: <https://iauaiu.net/Zhejiang-University-Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment> [accessed: March 25, 2020].
14. AACN Practice Alert. Prevention of aspiration (2011). American Association of Critical-Care Nurses. Practice Alert: ventilator-associated pneumonia. http://www.aacn.org/WD/Practice/Docs/Ventilator-Associated-Pneumonia_1-2008.pdf. Accessed February 7, 2009.
15. Niel-Weise BS, Gastmeier P, Kola A et al. (2011). An evidence-based recommendation on bed head elevation for mechanically ventilated patients. *Crit Care* 15(2): R111. doi:10.1186/cc10135.
16. Helman DL Jr, Shermer JH III, Fitzpatrick TM et al. (2003). Effect of standardized orders and provider education on head-of-bed positioning in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 31(9):2285-2290.
17. Dammeyer J, Dickinson S, Packard D et al (2013). Building a protocol to guide mobility in the ICU *Crit Care Nurs Q* 36, (1): 37–49.
18. Zanotti E, Felicetti G, Maini M et al. (2003). Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest.* 124(1): 292–6. [11]
19. Parker A, Sricharoenchai T, Needham DM. (2013). Early rehabilitation in the intensive care unit: preventing physical and mental health impairments *Curr Phys Med Rehabil Reports.* 1(4): 307–314.
20. Leditschke IA, Green M, Irvine J, et al. (2012). What are the barriers to mobilizing intensive care patients? *Cardiopulm Phys Ther J.* 23(1):6–29.
21. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342(20):1471–7.
22. Hiner C, Kasuya T, Cottingham C et al. (2010). Clinicians' perception of head-of-bed elevation. *Am J Crit Care.* 19(2):164-167.
23. Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D et al. (2015). Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence based expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil* 9(11):1051-63.
24. Porta R, Vitacca M, Gile LS, et al. (2005). Supported arm training in patients recently weaned from mechanical ventilation. *Chest.* 128(4):2511–20.
25. Tolep K, Getch CL, Criner GJ (1996). Swallowing dysfunction in patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Chest.* 109:167-172.
26. Desai SV, Law TJ, Needham DM (2011). Long-term complications of critical care. *Crit Care Med.* 39(2):371–379.
27. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR et al. (2003). Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med.* 31(4):1012-1016
28. Tian Y, Rong L, Nian W et al. (2020). Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 51(9):843-851.

Pulmoner Rehabilitasyon

Öğr. Gör. Aysun Genç, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür

Coronavirüs ailesine ait yeni tanımlanan SARS-CoV-2 etkeni ile gelişen, Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) içinde bulunduğumuz yüzyılın ilk pandemisi olarak karşımıza çıkmıştır (1). SARS-CoV-2 etkenine bağlı gelişen enfeksiyon, asemptomatik hastalık, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarından, şiddetli solunum yetmezliği ve ölümlle sonuçlanan ağır pnömonilere varan geniş bir yelpazede bir solunum yolu hastalığı olmakla birlikte, yaygın fiziksel ve psikolojik işlev bozukluklarına da yol açabilmektedir (2). Tanısı, klinik özellikleri ve tedavisi gibi henüz pek çok bilinmeyen olan bu hastalıkta, enfekte kişilerin, medikal tedavilerine ek olarak ya da tedavileri tamamlandıktan sonra fonksiyonelliklerini ve yaşam kalitelerini en üst düzeye çıkarmak için pulmoner rehabilitasyon gereksinimleri konusunda da net bilgiler yoktur.

Sınırlı bilgilerin ışığında bu bölümde;

- COVID-19 enfeksiyonunda solunum sisteminde ortaya çıkan patolojik değişiklikler ve klinik tablo,
- Pulmoner rehabilitasyon tanımı ve endikasyonları,
- COVID-19 hastalığının farklı evrelerindeki pulmoner rehabilitasyon endikasyonları ve uygulamalarına yer verilecektir.

1. COVID-19 ENFEKSİYONUNDA SOLUNUM SİSTEMİNDE ORTAYA ÇIKAN PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER VE KLİNİK TABLO

Esas olarak damlacık yoluyla insandan insana bulaşan bir betacoronavirüs olan etken SARS-CoV-2 ağırlıklı olarak akciğer, kalp, böbrek, ince barsak ve vasküler endotel hücrelerinde bulunan anjiotensin konverting enzim 2 (ACE-2) reseptörünü kullanarak hücre içine girer (3). Bu reseptör SARS-CoV etkeni ile aynı hücresel giriş reseptörüdür (4). Wrapp ve ark.'ları SARS-CoV-2 etkeninin hücre içine girmek için kullandığı proteininin insan ACE-2 reseptörüne olan affinitesinin SARS-CoV'den 10-20 kat daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (5).

COVID-19 enfeksiyonunda akciğerlerde görülen histopatolojik değişikliklere dair bilgiler henüz net değildir. Hastalığın erken dönemde yaptığı değişiklikler, akciğer tümörü nedeni ile opere edilen ve operasyon sonrası hemen tanı alan hastaların akciğer dokularındaki değişikliklere (6);

geç dönem bulgular ise otopsi verilerine dayanmaktadır (7). Bu bağlamda, alveol içinde seröz ve/veya fibrinöz eksuda, hyalin membranlar; alveolar makrofajlardan zengin, CD4 T-lenfosit ve eozinofillerin de eşlik ettiği iltihabi hücre infiltrasyonu, multinükleer dev hücreler, fibroblastik proliferasyon odakları, alveol yüzeyinde pnömosit hiperplazisi, bazı pnömositlerde viral inklüzyon benzeri görünüm, alveol duvarında ödem, konjesyon, monositlerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu, damarlarda hyalin trombüsler ve fibrozisin eşlik ettiği interstisyel kalınlaşma görülmekte olup, yaygın alveolar hasarın tüm bulguları mevcuttur (6-8). Bazı olgularda da ikincil enfeksiyon bulguları eşlik etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaptığı klinik sınıflamada COVID-19 hastalığını; hafif semptomlu hastalık, pnömoni, şiddetli pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS- *Acute respiratory distress syndrome*), sepsis ve septik şok olarak başlıklara ayırmıştır (9). Hafif hastalık

döneminde; hastalarda komplike olmayan üst solunum yolu viral enfeksiyonuna ateş, yorgunluk, öksürük, halsizlik, kas ağrısı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, burun tıkanıklığı eşlik edebilir. Bu süreçte yaşlılar ve immün yetmezlikli kişilerde atipik semptomlar olabilir. Şiddetli pnömoni döneminde; ateş veya solunum yolu enfeksiyonunu düşündürecek bulgular ile eşlik eden solunum hızı $> 30/\text{dak}$, ciddi solunum zorluğu, veya oda havasında $\text{SpO}_2 \leq 93$ bulgularından birisinin olması beklenir. ARDS, bilinen bir enfeksiyöz süreçte, bir hafta içinde yeni veya kötüleşen respiratuvar semptomlarının olmasıdır. ARDS klinik bulgulara göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir;

- Hafif ARDS: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (PEEP veya CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile, veya ventilatörde değilken),
- Orta ARDS: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile, veya ventilatörde değilken),
- Ciddi ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ile, veya ventilatörde değilken),
- Kesin ciddi ARDS: PaO_2 ölçülemiyor ve $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ (9).

Hastalığının seyrinde enfekte olguların çoğunda asemptomatik, hafif veya komplikasyonsuz klinik tablo gelişirken, hastanede yatış gerektiren olguların oranı %14 olup, bu olguların %5'inde ise yoğun bakım ünitesinde ileri tedavi gerekmektedir. Ağır olgular, sepsis ve septik şok, kanama bozuklukları, akut böbrek ve kalp hasarını da içeren multiorgan yetmezliği ile komplike olabilir (10). Rodriguez-Morales ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde en sık semptomlar ateş, öksürük ve nefes darlığı olarak bildirilmiştir (11). 65 yaş üstü ve ek hastalığı (hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, vb.) bulunanlarda hastalık hızla ARDS, septik şok, metabolik asidoz (düzeltilemeyen) ve pıhtılaşma bozukluğuna yol açabilir (12).

Akut solunum sıkıntısı sendromu, her iki akciğeri de içine alabilen, pulmoner veya ekstra pulmoner nedenlere bağlı olarak, nonkardiyojenik özellikteki diffüz infiltrasyonla karakterize, oksijen tedavisine cevap vermeyen ve hayatı tehdit eden bir organ yetmezliği sendromudur. ARDS'nin dünya

çapında görülme sıklığı 5-60/100.000 olarak bildirilmektedir (13). Görülme sıklığı çok olmamasına rağmen, uzun yoğun bakım süresi ve mortalite oranının yüksek olması, yaşlı, sepsis ve multipl organ yetmezliği olanlarda prognoz daha kötü seyretmesi nedeni ile yoğun bakımlarda görülen önemli bir sorun olarak kabul edilmektedir (14). ARDS'de son on yılda, özellikle 60 yaş altındaki sepsise sekonder olgularda mortalite oldukça düşük olmakla beraber, hayatta kalan bireylerde artmış morbidite gözlenebilmektedir (15). ARDS sonrası uzun dönemde, hastalarda uzamış mekanik ventilasyon, endotrakeal entübasyon, trakeostomiye bağlı pek çok komplikasyon görülmekte ve bu komplikasyonların akciğer dokusundaki sonuçları en sık spirometri, difüzyon kapasitesi ve kardiyopulmoner fonksiyonel kapasite ölçümünde gözlenmektedir (16). ARDS sonrası akciğer hacimlerinin, en erken 3. ve 6. aylarda normal değerlere dönebildiği saptanmıştır (17). Ancak, ARDS'den sonraki 12 ay içinde art arda yapılan değerlendirmelerde, %15-58 oranında restriktif tipte akciğer patolojileri, %6-43 gibi daha düşük oranlarda ise hem restriktif, hem de obstrüktif akciğer patolojisi saptanmıştır (13).

Restriktif akciğer patolojisi, süreç nedeni ile oluşan akciğer fibrozisine ve/veya solunum kaslarının zayıflığına bağlı olarak gelişebilmektedir. Herridge ve ark., yaptıkları çalışmalarda ARDS'den sonraki ilk yıl, difüzyon kapasitesinde normal değerlerin %72-77'sine kadar artan oranlarda düzelme saptamışlar ve bu oranın daha sonra hayat boyu normalin alt sınırında kaldığını göstermişlerdir (15,17). Kardiyopulmoner fonksiyonel kapasitenin 6 dakikalık yürüme testi ile saptandığı çalışmalarda, ARDS hastalarının yürüme mesafelerinin kendi yaş gruplarına göre tahmin edilen normal değerlerin altında kaldığı saptanmıştır (15-17).

Bu bilgiler ışığında COVID-19 geçiren hastalarda; dispne semptomlarını, fonksiyon kaybını, gelişebilecek komplikasyonları, kaygı ve depresyonu azaltmak, fiziksel işlevi korumak ve iyileştirmek ve sonuç olarak yaşam kalitesini arttırmak amacı ile pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının önemli olacağı öngörülebilir. COVID-19 ile ilgili bilgi birikiminin her geçen gün

artmasına rağmen, hastalığın uzun dönem sonuçlarında özellikle de ARDS gelişen hastalarda rehabilitasyon uygulamalarının yoğun bakım sürecinde başlanmasının fonksiyonel durumu iyileştireceği ile ilgili kanıt gücü yüksek yeterli veri yoktur (18). Pulmoner rehabilitasyonun uygulanma zamanı ve uygulanma niteliği konusunda belirsizlikler mevcuttur.

2. PULMONER REHABİLİTASYON TANIMI VE ENDİKASYONLARI

Pulmoner rehabilitasyon (PR), çeşitli sebeplere bağlı olarak kronik solunum hastalığı olan kişilerde, hasta değerlendirimini takiben, hastaların fiziksel ve duygusal durumlarını düzeltmeyi ve sağlığı geliştirici kalıcı davranışları öğretmeyi hedefleyen, bireysel olarak hazırlanan, egzersiz, eğitim ve davranış değişiklikleri gibi bileşenleri ile uzun dönem uyumu sağlayan geniş kapsamlı girişimlerdir (19). Pulmoner rehabilitasyon, çeşitli akciğer hastalıklarında ve bunun yanı sıra solunumu etkileyebilen immobilitate, cerrahi girişim, sistemik, nörolojik ve kas-iskelet sistemi hastalıklarında da akut veya kronik süreçlerde medikal tedavilere ek olarak, akciğer mekaniğinde ve fonksiyonlarında dispneden anksiyete, inaktivite ve kondisyon bozukluğuna kadar oluşan döngüyü kıran tek tedavi yöntemidir.

Pulmoner rehabilitasyon planlanan hastada amaçlar şunlardır:

- Pozisyonlama, mobilizasyon, etkin öksürük ve diğer sekresyon drenaj yöntemleri gibi bronşiyal hijyen teknikleri ile solunum yolları direncini azaltmak ve ventilasyonu düzenleyerek, solunum yollarını açık tutmak,
- Diyafram ve tüm diğer solunum kaslarının normal pozisyon ve fonksiyonunu korumak,
- Solunum sırasında, solunum işini/yükünü ve enerji tüketimini azaltacak uygun eğitimin verilmesi,
- Solunum stratejileri ile solunum görevini düzelterek, hava hapsini azaltacak bir soluma ile solunum hızını azaltmak,
- Dispneyi azaltarak, gevşemeyi sağlamak, endişe, depresyon ve kaygıyı azaltmak,

- Kişiye uygun egzersizlerle göğüs hareketliliğinin artırmak, kas-iskelet sisteminde gelişen postüral deformiteleri önlemek ve/veya düzeltmek,
- Birincil ve yardımcı solunum kaslarının kuvvetini artırmak,
- Genel kas kuvvetini artırarak günlük yaşam aktiviteleri sırasında enerji harcamını ve solunum işyükünü azaltmak,
- Sonuç olarak fonksiyon kaybını azaltarak, yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmaktır (19).

Bu amaçlarla pulmoner rehabilitasyon kapsamında hastalara,

1. Hasta eğitimi ve sigara bıraktırma
2. Nutrisyonel değerlendirme ve destek
3. Psiko-sosyal destek
4. İş ve uğraşı tedavisi
5. Uzun süreli oksijen tedavisi
6. Egzersiz eğitimi ve diğer yaklaşımlar uygulanmalıdır.

1. Hasta eğitimi ve tütün ve ürünlerini bıraktırma: Esas amacı hastayı hastalığının ne olduğu, hastada ne gibi kısıtlılıklara yol açabileceği hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirerek hastanın kendi kendisini yönetmesini sağlamaktır. Eğitim sadece hastaya değil, hastanın ailesi, yakınları ve tüm topluma da verilmelidir. Eğitim sözel, yazılı ve görsel materyaller, videolar ve grup toplantıları şeklinde olabilir. Hasta bu eğitim ile hastalığını alevlendiren faktörler ile acil durumlarda yapması gerekenleri öğrenir. Tütün ve ürünlerinin bırakılmasında temel basamak hastanın motivasyonudur. Motive hastada ilave olarak farmakolojik ve bilişsel davranış terapisi gibi non farmakolojik yöntemler de uygulanabilir (20,21).

2. Nutrisyonel değerlendirme ve destek: Kronik akciğer hastalığı olanlarda kas kitlesinde kayıp, kilo kaybı ve beden kitle indeksinde düşüklük sık görülür. Yağsız beden kitlesinin kaybındaki artış morbidite ve mortalite artışı ile doğru orantılıdır. Bu nedenle bu hastalarda düzenli aralıklarla biyoelektrik empedans ve antropometrik ölçümler (kilo,boy, kol çevresi, deri kalınlığı vb.) ile vücut kompozisyonları değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Bu hastalara yağ içeriği yüksek, karbonhidrat içeriği düşük ve toplam kalorinin

%20'si protein olacak şekilde bir diyet düzenlenmelidir. Ayrıca en az 2-3 L/gün sıvı, meyve, sebze, kalsiyum ve D vitamininden zengin beslenme önerilmelidir (22).

3. Psiko- sosyal destek: Hastalara stres ve bunun yarattığı duygusal bozuklukları azaltmak veya ortadan kaldırmak için gerekli savunma mekanizmaları öğretilir. Pulmoner rehabilitasyon programının başarısını ciddi oranda etkileyen bu bileşenin etkinliği yapılan çalışmalarla da kanıtlanmıştır (23).

4. İş ve uğraşı tedavisi: Hastanın kendine bakım, iş ve ev idaresi, boş zaman aktivitelerini içeren yaklaşımlar ile bağımsız bir hayatın oluşturulmasına yönelik olarak enerji koruma yöntemleri, yardımcı cihaz kullanımı, yine üst ekstremitelerde egzersizler yolu ile vücudun üst yarısı ile yapılan aktivitelerde, özellikle kavrama aktivitelerindeki dayanıklılığın artırılması hedeflenir (24,25).

5. Uzun süreli oksijen tedavisi: Pulmoner rehabilitasyonun çok önemli bir parçasıdır, üç farklı şekilde uygulanır.

- Uzun süreli oksijen tedavisi: $PaO_2 < 55\text{mmHg}$ veya $SaO_2 < \%90$ olduğu zaman başlanır ve $SaO_2 \geq \%92$ veya olacak şekilde izlenir. Pulmoner hemodinami, renal kan akımı, kardiyak aritmiler ve uyku kalitesi üzerine olumlu etkiler sağlar.
- Ambulatuvar oksijen tedavisi: Ambulasyon sırasında arteriyel oksijen saturasyon düşüklüğü tespit edilip, istirahat sırasında hipoksemisi olmayanlarda uygulanır.
- Destek oksijen tedavisi: Egzersiz eğitimi sırasında egzersiz kapasitesini ve süresini arttırmak, solunum sayısını azaltmak amacıyla kullanılır. Sürekli oksijen alan hastaların 1-2 L/dk'lık bir akımla oksijen alması önerilirken, egzersiz sırasında bu miktar 3 L/dk'ya kadar çıkarılabilir (22).

6. Egzersiz eğitimi ve diğer yaklaşımlar: Bu kapsamda hastalara; solunum kasları için egzersizler, genel fiziksel uyumu artırmak için aerobik egzersizler, dirençli egzersizler, üst ekstremitelerde ve omuz kuşağı egzersizleri, su içi egzersizler ve diğer egzersiz tipleri (Tai chi, yoga

vb.) ve nöromusküler elektrik sinir stimülasyonu (NMES) ve bronşiyal hijyen tekniklerinin ayrıntılı eğitimi verilir. Bireyler evde, toplum temelli ve hastanede pulmoner rehabilitasyon programlarını tek başlarına veya gözetim altında uygulayabilirler (26,27).

- Solunum kasları egzersizleri: Solunum kaslarının kuvvet ve dayanıklılığını arttıran egzersiz eğitimidir. Dispneyi, desaturasyon zamanını azaltır, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzeltir. Bu amaçla; istemli isokapneik hiperpne, inspiratuvar rezistif yüklenme ve inspiratuvar eşik yüklenme uygulamaları yapılır. Geddes ve arkadaşlarının kronik obstrüktif akciğer hastalıklı (KOAH) kişilerde yaptıkları bir meta-analizde, hastaların kas kuvvetlerinin, maksimal tidal hacmin, egzersiz kapasitesi ve dispnenin anlamlı olarak düzeldiği ve yaşam kalitesinin belirgin arttığı gösterilmiştir (28).
- Kontrollü solunum teknikleri: Pulmoner hastalıkların çoğunda nefes alma düzensiz, hızlı ve yüzeyseldir. Bu durum nedeniyle; ölü boşluk ventilasyonunu ve daralmış hava yollarından hava akımını arttırdığı için nefes almanın iletim kısmı uzar ve hava yakalanmasında artış gaz değişimini bozarak, dinamik hiperinflasyon oluşturur. Bu durum dispne olarak isimlendirilir ve hastadaki bu nefes almada zorluk anksiyeteye neden olur. Solunum sayısı artar ve ana solunum kaslarında yorgunluk gelişir, yardımcı solunum kasları devreye girerek diyaframın iş yükü azaltılmaya çalışır. Bu nedenlerle kontrollü solunum teknikleri diyaframın daha normal bir fonksiyon ve pozisyonda olmasını sağlayarak, solunum işini ve yükünü azaltmak ve sonuç olarak da dispneyi azaltmayı hedefler. Bu amaçla kullanılan kontrollü solunum teknikleri çeşitleri büyük dudak solunumu, segmental solunum, diyafragmatik solunum, yavaş ve derin solunum, hava çevirme tekniği, kurbağa solunumu, Trendelenburg ve öne eğilme postürleri, abdominal kuşak ve gevşeme egzersizleridir.
- Dirençli egzersizler: Fazla yük, az sayıda kasın kasılması ile ve az sayıda tekrarla yapılan egzersizlerdir. İzometrik, izotonik ve izokinetik çeşitleri vardır. Kronik akciğer hastalıklarında belirgin periferik kas kitlesi ve kuvvet kaybı vardır. Bu nedenle ve bu egzersizler sırasında daha

az oksijen tüketimi ve dakika ventilasyonu olması nedeniyle dirençli egzersizler pulmoner rehabilitasyon programlarındaki ana egzersiz çeşitlerinden biridir. Ayrıca özellikle üst ekstremitelere uygulanan dirençli ve aerobik egzersizler pulmoner hastalarda özel bir öneme sahiptir, çünkü yardımcı solunum kasları üst ekstremitelerde aktiviteyi sırasında da aktif olduğu için, bu kasların işyükünü azaltmak açısından üst ekstremitelerde kas kuvvetini artırmak önemlidir. Bu kasların kuvvetlendirilmesi günlük yaşam aktiviteleri sırasında gelişebilen nefes darlığı ve yorgunluğu azaltabilir. Hastaların üst ekstremitelerini çalıştıran kol ergometrisi, yüzme veya elastik bantlar, serbest ağırlıklar ile eğitime mutlaka egzersiz reçetelerinde yer vermek gereklidir (24,25,26,27).

- Bronşiyal hijyen teknikleri: Akciğer hastalıklarındaki temel sorunlardan biri sekresyon üretiminde artış, sekresyonun fiziksel özelliklerinde değişim, mukosilier fonksiyonlarda ve öksürükle temizlemedeki bozulma gibi sebeplerle gelişen mukus birikimidir. Bu nedenle pulmoner rehabilitasyonun basamaklarından birisi de mukusun atılmasını kolaylaştıracak yöntemlerin hastaya öğretilmesidir. Bu amaçla; manuel veya cihaz yardımı ile zorlu ekspirasyon teknikleri, insentiv spirometri, flutter solunumu, postural drenaj, perküsyon, vibrasyon, pozitif ekspiratuar basınç (PEP), aktif solunum teknikleri siklusu, otojenik drenaj, mekanik insuflasyon-eksuflasyon (MI-E) ve intrapulmoner perküsif ventilasyon kullanılan yöntemlerdir (24-27).

DSÖ klinik sınıflamasına göre, COVID-19 hastalığının 2-4. evrelerinde solunum sistemindeki etkilenme önemlidir (9). Ayrıca tüm dünyada ve ülkemizde görüldüğü ilk günden bu yana artan deneyimlerimize dayanarak; akut hastalık döneminde hastaların büyük kısmında görülen öksürük, dispne, yorgunluk, beslenme bozukluğu, solunum yetmezliği ve yaşam kalitesindeki belirgin kötüleşme ve hastalığın şu anki uzun dönem sonuçlarına ilişkin mevcut bilgilerimiz yeterli olmamasına rağmen, temel olarak solunum yolları hastalığı ile karşımıza çıkan COVID-19 hastalığında pulmoner rehabilitasyon girişimleri hastalığın her aşamasında gerekli gibi gözükmemektedir.

3. COVID-19 EVRELERİNDE PULMONER REHABİLİTASYON UYGULAMALARI

COVID-19 gibi akut solunum yolu enfeksiyonu veya solunum yetmezliği/ARDS tablosuna yol açan SARS, MERS, H1N1 ve benzeri akut enfektif durumlarda pulmoner rehabilitasyon uygulamaları ile ilgili kanıt düzeyi yüksek literatür bilgisi mevcut olmayıp, daha çok enfeksiyon tablosu geriledikten sonra, kronik süreçteki girişimlerle ilgili yayınlar mevcuttur (29-31). SARS enfeksiyonu sonrasında, sadece hastalığı çok ağır geçiren bireylerde akciğer fibrozisi ile birlikte difüzyon kapasitesinde azalma gözlenmiş, ancak bu olguların yarısından fazlasında 1 ay içerisinde bulguların kendiliğinden düzeldiği gözlenmiştir. COVID-19 geçiren hastaların uzun dönemde pulmoner rehabilitasyon gereksinimleri olup olmayacağı; yani kronik akciğer hastalığına yol açıp açmayacağı tam olarak bilinmediği gibi, akut dönem pulmoner rehabilitasyonu ile ilgili bilgiler de, kısa sürede edinilen deneyimlere dayanan uzman görüşü ve önerileri niteliğindedir (32-35). Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği ve Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği adına "Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Çalışma Grubu" tarafından hazırlanan "COVID-19 Pulmoner Rehabilitasyon Rehberi V 1.0" özet olarak Tablo 1'de verilmiştir. Hafif veya ciddi akciğer tutulumu olan bireylerde, pulmoner rehabilitasyonun iyileşme sürecine katkısı olup olmadığı bilinmemektedir. Hatta klasik pulmoner rehabilitasyon bilgi ve deneyimlerine göre belli kriterlerdeki hastalarda kötüleşmeyi artırabildiği gözlenmiştir (36-38). Pulmoner rehabilitasyon endikasyonu olduğu zaman hastalığın evresine ve hastanın özelliklerine göre programın bireyselleştirilmesi önemlidir. Daha önemlisi, COVID-19'un yüksek bulaş riski nedeni ile ve tüm rehberlerde önerildiği gibi en az sağlık personeli ile temas ve kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımı prensipleri kapsamında, sağlık personeli ve alt yapı olanakları dikkate alınarak rehabilitasyon programları planlanmalıdır (39,40).

Tablo 1. COVID-19 Pulmoner Rehabilitasyon Rehberi V 1.0 (35)

HASTALIK DÖNEMİ	PULMONER REHABİLİTASYON (PR)	EK KOŞUL ve YÖNTEM
Asemptomatik/Hafif Hastalık Dönemi	PR endikasyonu yoktur.	a.Özel durumda (immobilite, nörolojik, kronik akciğer-kalp hastalığı vb.) bireysel yaklaşım b.Genel sağlık önerileri -Diyet -Ev egzersiz programı
Hafif Pnömoni Dönemi	a.Genel durumu iyi, ateşi, dispnesi ve takipnesi bulunmayan, oksijen saturasyonu normal hastada ve virüs yükü azaldıktan sonra, özel durumu olan hastaya FTR uzman hekiminin konsültasyonu ile PR. b.Kuru öksürükte PR endike değil.	a. Özel durumda (immobilite, nörolojik, kronik akciğer-kalp hastalığı vb.) bireysel yaklaşım b.Genel sağlık önerileri -Diyet -Ev egzersiz programı c.KKE d. Uygulamaların tek seans olarak hastaya gösterilmesi, ev programı verilmesi
Ciddi Pnömoni Dönemi	İlgili hekim tarafından Covid-19 pnömonisi tanısının konması ve ilaç tedavisinin başlanması sonrasında, genel durumunun stabil hale gelmesi (ateşinin düşmesi, dispnenin azalması, solunum sayısının <30 solunum/dakika olması, SpO ₂ > %93 olması gibi) ve virüs yükünün azalması sonrasında (ortalama on gün sonra), FTR uzman hekiminin uygun gördüğü hastaya PR.	a.Tıbbi stabilite gerekli koşul. b.PR sırasında bulgular kötüleşirse dur. c.Özel durumda (immobilite, nörolojik, kronik akciğer-kalp hastalığı vb.) bireysel yaklaşım d.KKE e.Uygulamaların tek seans olarak hastaya gösterilmesi. f.Hastanın uygulamaya devam etmesi ve gerekirse takip
ARDS	PR endikasyonu yok.	a.Genel rehab prensipleri bakım veren personel tarafından verilmeli. b.KKE c.Genel durum düzeldikten sonra PR.

Mevcut bilgilerimiz ışığında COVID-19 hastalığı için pulmoner rehabilitasyon uygulamaları önerilerini DSÖ hastalık klinik evrelerine göre tanımlamak uygun bir yaklaşım olacaktır.

3.1 Asemptomatik/Hafif Hastalık Evresi

Hiçbir semptomun gözlenmediği veya sadece hafif solunum yolu belirtilerinin olduğu bu dönemde solunumla ilgili temel bir sorun yaşanmadığı için pulmoner rehabilitasyon endikasyonu yoktur. Sadece, bireyler evde izole oldukları için uzun süreli fiziksel aktivite kısıtlamasının vücut üzerine olumsuz etkilerinin önlenmesi amacı ile tüm vücut eklemleri için eklem hareket açıklığı (EHA), ev içi adımlama gibi egzersizlerin kişide yorgunluk oluşturmayacak şekilde, dinlenme ve fiziksel egzersiz dengesi gözetilerek yapılması önerilir.

Bu dönemde eğer hasta bireyin solunum sistemini etkileyebilecek sigara kullanımı, fazla kilo, malnutrisyon gibi ek durumlar varsa ve hastalığın pnömoniye ilerlemesi riskine karşı, sekresyon çıkarmayı kolaylaştırıcı (sıvı tüketiminin artırılması, odanın nem miktarı kontrolüne yönelik

soğuk buhar kullanımı vb.) ve destekleyici tedaviler (günlük 2 gr/kg protein alımı, çinko, selenyum, C vitamini ve diyetle lif alımını artırma) ile uyku hijyeni önemlidir (41,42).

Komorbid hastalığı olan; özellikle kronik akciğer sorunu olan bireylerde, yaşlılarda ve immobiliteye yol açan diğer hastalığı olan bireylerde (nörolojik, sistemik/metabolik vb) hafif hastalık döneminde pulmoner rehabilitasyon önerilebilir. Hastanın varsa, sürdürmekte olduğu ev egzersiz programı değerlendirilmeli, gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Bu dönemde hastayı ilk görüp tedavisini düzenleyen ve evde kontrollerini yapan hekim/sağlık personeli gerekli bilgileri hastaya iletir. Bilgilendirme ve eğitim için yazılı ve görsel materyaller de kullanılabilir (32-35).

3.2 Hafif Pnömoni Evresi

Hafif COVID-19 pnömonisi olan hastaların hepsinde pulmoner rehabilitasyon uygulamaları gerekli değildir. Diğer etkenlere bağlı akut pnömoni olgularında da, sıklıkla medikal tedaviye yanıtın alınıp hızlı iyileşmenin gözlemlendiği

durumlarda pulmoner rehabilitasyon yağı olarak uygulanmamakta, hava yolu temizleme teknikleri ve basit solunum stratejileri ile sınırlı kalmaktadır. Sadece kuru öksürüğü olan hastalarda hava yolu temizleme tekniklerinin kullanılması önerilmez. Hafif pnömoni evresinde, genel pulmoner rehabilitasyon kanıtları ve verileri ışığında, uygulanan pulmoner rehabilitasyonun hastanın mevcut semptomları (dispne, öksürük ve balgam), kas kuvvetsizliği, immobilizasyon, depresyon ve anksiyete gibi problemlere yardım edebileceği düşünülmekle birlikte, COVID-19 pnömonisinde etkinliği konusunda kanıta dayalı tıp açısından yeterli veri yoktur. Hatta, sıklıkla kullanılan solunum stratejilerinden birisi olan diyafragma solunumunun göğüs duvarında asenkron ve paradoks hareketlere yol açarak ciddi durumdaki hastalarda solunumun işyükünü ve dispneyi artırabileceği bilinmektedir, bu nedenle akut pnömonide, hatta KOAH akut ataklarında uygulanması pek önerilmez (44,45). KOAH olan bireylerde bazı solunum stratejilerinin hastaların 6 dakika yürüme mesafesini artırdığı konusunda kanıt düzeyi zayıf veriler bulunup, yürüme eğitimi ile elde edilen kazançlara ek bir katkısı olmadığı düşünülmektedir (45). Bu nedenle, hafif pnömoni olgularında fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından hastaya uygun görülen sınırlı yaklaşımlar, hastalığın bulaşıcılığı ve sınırlı temas prensipleri çerçevesinde, ekip elemanlarından biri tarafından tek bir seans ile gösterilmelidir. Oluşturulan programın içeriğinde aktif veya aktif yardımcı EHA egzersizleri, mobilizasyonun sağlanması, balgamı ve prodüktif öksürüğü olan hastalarda hava yolu temizleme teknikleri için insentiv spirometri, triflow, flutter breathing cihazı, acapella, kornet ve pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) gibi bireysel kullanıma ait cihazların kullanımı ve balgamın kontrollü öksürük ve huffing manevraları ile dışarı atılmasının sağlanması hedeflenmeli ve solunum stratejileri öğretilmelidir. Bu uygulamalar sırasında fazla miktarda aerosol oluşumu olduğu için, çevreye yayılımı engelleyecek önlemler hakkında hastaya eğitim verilmelidir (46). Bu uygulamaların hepsi veya bazıları, merkezin var olan koşulları, sağlık personeli ve KKE kaynaklarına göre, FTR hekimi ve mevcut sağlık personeli (hastanın bakımını veren hemşire, fizyoterapist, iş uğraşı terapisti vb.)

tarafından yapılabilir (47). Hastaların uygulamalar açısından günlük takibinin yapılması önerilir. Bu uygulamalar sırasında standart koruyucu ekipman mutlaka kullanılmalıdır (35,43).

3.3 Ciddi Pnömoni Evresi

COVID-19 ciddi pnömonisi olan hastalarda, genel yaklaşımlar açısından hafif pnömoni evresindeki prensipler dikkate alınmalıdır. Bu evrede, daha çok hasta için pulmoner rehabilitasyon uygulamaları dikkate alınabilir. Ancak, bu dönemdeki hastalara pulmoner rehabilitasyon uygulanabilmesi için tıbbi açıdan stabil olmaları önemlidir. Hafif pnömoni ile ilgili bölümde belirtilen solunum stratejilerinin olumsuz yönleri ciddi pnömoni tablosunu hızla kötüleştirebilir. Hastaların kriterleri uygun ise, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından değerlendirilerek bireyselleştirilmiş pulmoner rehabilitasyon programının oluşturulması önerilir. Hastanın genel fiziksel değerlendirmesi, ateş, dispne vb. bulguları, odadaki ve oksijen altındaki SpO₂ değeri, EHA, kas kuvveti, solunum kas kuvveti, yatak içi aktiviteleri, fonksiyonel kapasitesi, egzersiz kapasitesi ve birlikte bulunan diğer komorbid durumları gözönünde bulundurularak her hastada var olan kayıplara göre rehabilitasyon programı planlanmalıdır. Programın planlanmasında dikkate alınan kanıtların, büyük ölçüde KOAH olan bireylerde yapılan araştırmaların sonuçları olduğu unutulmamalıdır (19,48).

Ciddi COVID-19 pnömonisinde tanının konulması ve ilaç tedavisinin başlanmasından sonra, hastanın durumunun stabil hale gelmesi (ateşinin düşmesi, dispnenin azalması, solunum sayısının <30 solunum/dakika olması, SpO₂ > %90 olması gibi) ve virüs yükünün azalması sonrasında pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının başlatılması önerilir (32-35). Bu uygulamaların hepsi veya bazıları, merkezin var olan koşulları, sağlık personeli ve KKE kaynaklarına göre, FTR hekimi ve mevcut sağlık personeli (hastanın bakımını veren hemşire, fizyoterapist, iş uğraşı terapisti vb.) tarafından yapılabilir (47). Hastaların rehabilitasyon uygulamaları açısından günlük takibinin yapılması ve uygulamalar sırasında standart koruyucu ekipmanın mutlaka kullanılması önerilir (29,30).

Hastanın solunum iş yükünde ve dispnede artma olması, solunum hızının > 30 solunum/dak olması, oksijen tedavisi altında $SpO_2 < \%90$ olması veya başlangıç değerine göre $\%4$ 'den fazla düşerek hipoksemi ve desatürasyon gelişmesi, noninvaziv ventilasyon (NIV) sırasında $FiO_2 > \%50$ veya PEEP/CPAP > 10 cmH₂O olması, yüksek ateş, göğüs ağrısı ve sıkışma hissi, baş dönmesi, kulak çınlaması, şiddetli başağrısı, görmede bozulma, çarpıntı, aşırı terleme, denge bozukluğu gibi bulgu ve belirtilerin başlaması ve devam etmesi, radyolojik lezyonun 24-48 saat içinde $\%50$ 'den fazla ilerlemesi durumunda pulmoner rehabilitasyon uygulamaları durdurulmalıdır (33-35,46,49,50).

Ciddi pnömoni döneminde genel rehabilitasyon yaklaşımları (pozisyon değişikliği, mobilizasyon, ambulasyon, EHA, nöromüsküler elektrik stimülasyon-NMES, vb.) önemlidir. Pulmoner rehabilitasyon açısından, balgamı ve produktif öksürüğü olan hastalarda insentiv spirometri, triflow, flutter breathing cihazı, acepella, kornet, PEP gibi bireysel kullanıma ait cihazların reçetelenmesi ve kullanımının gösterilmesi, bu cihazların kullanımı ile biriken ve santral havayollarına döndürülen balgamın kontrollü öksürük ve huffing manevraları ile dışarı atılmasının gösterilmesi hava yolunun temizlenmesine yardımcı olur. Bu manevraların hepsinin aerosol oluşumuna yol açtığı hatırlanmalı, uygun koşullarda ve gerekli görülürse yapılmalıdır. Manevraların hepsinde hastanın aktif katılımı ve uyumu gereklidir, bu da sınırlı olanakların varlığında, önemli bir kriter olarak dikkate alınmalıdır. Kuru öksürüğü olup balgamı olmayan hastalarda hava yolu temizleme tekniklerinin kullanılmasına gerek yoktur. Diafragmatik solunum, hava çevirme tekniği, büzük dudak solunumu gibi kontrollü solunum tekniklerinin kullanılmasının, hafif pnömoni bölümünde anlatıldığı gibi, akut evrede solunum iş yükünü artırabileceği ve hastanın durumunun kötüleşmesine yol açabileceği unutulmamalıdır.

Daha önce KOAH gibi kronik solunum hastalığı olan bireylerde bu tekniklerin kullanımı daha çok önemli olabilir. İnspiratuvar-ekspiratuvar kas eğitimi egzersizlerinin ise hastanın solunum iş yükünü artırabileceğinden dolayı akut dönem geçtikten sonra ortaya çıkabilecek kayıplara göre programlamak önerilebilir.

3.4 Covid-19 Enfeksiyonunda ARDS Dönemi

ARDS ve yoğun bakım süreci COVID-19'un hem hasta, hem sağlık çalışanı açısından en zorlu dönemidir. Hastalar yoğun bakımda ve yakın izlem altında olup, klinik tablo solunum zorluğu tablosundan hızla şok tablosuna dönüşebilir. Bu dönemde, hastaların değişken klinik tablolarının yanı sıra, immobilité ve hastalık süreci ile ilgili bazı komplikasyonlarla karşılaşılabilir (29). Sıklıkla görülebilen sorunlar şunlardır;

- Eklem kontraktürleri; özellikle omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği eklemlerinde ilk 10 günden sonrası oluşabilir. Ek kas-iskelet sistemi morbiditesi, diabetes mellitus vb endokrin hastalığı olan, ileri yaş hastalarda bu riskin daha fazla olduğu bilinmelidir.
- Kas atrofisi; immobilité ile ilişkili olarak bir hafta sonrasında bile ortaya çıkabilir.
- Kritik hastalık sendromu; etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, ancak immobilizasyonun önemli bir risk faktörü olduğu bilinen yoğun bakım sürecinde sık karşılaşılan bir nöromiyopati tablosudur.
- Ventilatörden ayrılamama, uzayan invazif ventilasyon sonrası azalmış akciğer perfüzyonu ve gelişen ikincil enfeksiyonlarla birlikte sık karşılaşılan bir sorundur.
- İkincil enfeksiyonlar, sıklıkla uzamış invazif ventilasyon, akciğerde staz ve immobilité ile ilişkili ortaya çıkabilir.
- Sekresyon artışı nedeniyle solunum yolu hijyeninin sağlanmasındaki güçlükler hem hipoksemiye, hem de ikincil enfeksiyonlara yatkınlık sağlar.
- Venöz tromboemboli
- Beslenme sorunları hem hastanın oral alımının zor olması nedeni ile, hem de solunum yetmezliği durumunda karbondioksit birikiminin olması, mineral eksikliğinin ortaya çıkması ve bu durumun solunum yetmezliğinin artışına katkısı olabileceği için dikkate alınmalıdır.
- Bası yarası için, hem sık pozisyon değişikliğinin hastanın genel durumu, invazif ventilasyona bağlı olması nedeni ile sağlanamaması ve beslenme ile ilgili bozukluklar nedeni ile artmış bir risk söz konusudur.

Hem COVID-19 olgularında hem de başka nedenlerle ARDS gelişmiş hastalar ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve sorunlar ile pulmoner rehabilitasyon hedefleri dikkate alındığında, birincil pulmoner rehabilitasyon adayları gibi değerlendirilebilir. Farklı ARDS nedenleri ile yoğun bakımda izlenen hastaların pulmoner rehabilitasyon uygulamasında fayda görebilecekleri ile ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur (36-38).

H1N1-ARDS sonrası solunum fonksiyonlarında ve egzersiz kapasitesinde gerileme olan bireylerde, taburculuk sonrası uygulanan pulmoner rehabilitasyon programı ile anlamlı iyileşme olduğu gözlenmiştir (51). Diğer nedenlere bağlı ARDS hastalarında ventilatör bağımlılığının süresi ile kas güçsüzlüğü arasında yakın bir ilişki mevcuttur (52). Ayrıca, iyileşen hastalarda depresyon, anksiyete, bellek kusurları/yetersizlikleri ve odaklanma güçlüğü görülmekte, işe dönüş oranlarının düşük olduğu gözlenmektedir (53). Bu hastalarda, genel rehabilitasyon yaklaşımlarının yanı sıra pulmoner rehabilitasyonun da yoğun bakımda kalış süresinin azaltabileceği yönünde görüşler mevcuttur. Sekresyonların atılımına yardımcı olacak ve solunumu kolaylaştıracak yöntemlerde bronşiyal hijyen ve kontrollü solunum teknikleri ve solunum kaslarının güçlendirilmesi önerilir. İnvasif ventilasyonda olan hastalarda ya da ventilatörden yeni ayrılmış hastalarda in-eksuflasyon ve intrapulmoner perküsyon ventilasyon cihazları sekresyonun atılmasında yardımcı cihazlar olarak sınırlı koşullarda kullanılabilir. Aktif ve etkin öksürebilen bireylerde de manuel vibrasyon ve perküsyon teknikleri kullanılabilir. Kritik hastalığı olan bireylerde inspiratuvar kas eğitiminin (IMT - *inspiratory muscle training*) yoğun bakım sürecindeki morbidite ve ventilatörden ayrılma süresi üzerine etkinliğinin değerlendirildiği sistematik derleme ve meta-analiz sonuçları IMT'nin yoğun bakımındaki hastalara uygulanabilir olduğunu ve hem inspiratuvar hem ekspiratuvar kas gücünde artışa yol açabileceğini göstermiştir, ancak bu yorumun kanıt düzeyi yüksek değildir (54). Ayrıca, IMT uygulamasının ventilatörden ayrılma süresini kısaltmadığı görülmüştür. Meta-analizde yer alan iki çalışmada IMT'nin yan etkileri incelenmiş, bazı hastalarda ciddi bradikardi, senkop, paradoksik

solunum, takipne, desatürasyon ve hemodinamik instabilite gözlenmiştir. Bu nedenle, IMT'nin kas gücünü artırmasından başka, yoğun bakım sürecini olumlu etkilediğine dair yeterli kanıt olmayıp, yan etkileri olabileceği de unutulmamalıdır.

Bu verilerin ışığında ve COVID-19'un bulaştırıcılığı ve en az personel ile temas gözönünde bulundurulduğunda ve diğer COVID-19 rehberleri dikkate alındığında (30,33,34,46,49,50);

- Akut dönemde ateşi olan
- Solunum hızı > 30 solunum/dak
- Oksijen saturasyonu oksijen tedavisine rağmen %90'ün altında
- Noninvasif mekanik ventilatörde FiO₂ > %50 olan ve pozitif ekspiratuvar basınç (PEEP)/ sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) > 10 cmH₂O üzerinde olanlar
- Bradikardi, taşikardi veya değişken aritmisi bulunanlar,
- Şok tablosunda, veya derin sedasyonda olanlar,
- Radyolojik ilerlemesi 24 saattir devam eden bireyler için pulmoner rehabilitasyon uygun olmayıp hasta için güvenli değildir.

Bu dönemdeki hastalarla ilgili temel rehabilitasyon prensipleri kitabın 15 nolu bölümünde yer almaktadır. Yukarıda sayılan kriterler ortadan kalktıktan ve viral yükün azalmaya başladığı ilk 7-10 günden sonra hastaya Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından değerlendirildikten sonra bazı pulmoner rehabilitasyon uygulamaları başlanabilir. Bu süreçte bronşiyal hijyen teknikleri, solunum stratejileri ve solunum kaslarının güçlendirmesi uygulanabilir. Bronşiyal hijyen teknikleri havayollarındaki sekresyonların atılmasını hedeflediği için uygulanan manevraların aerolizasyona yol açtığı unutulmamalı, aerosol oluşturan tüm işlemlerdeki genel önlemler alınmalıdır. Bronşiyal hijyen tekniklerinin çoğu aktif katılım gerektirmekte olup, etkin solunum yapabilen ve aktif öksürebilen hastalarda uygulanması düşünülmelidir. Solunum stratejilerinin hedefi derin ve etkin solunumu sağlamak olup, özellikle diyafragmatik/abdominal solunum gibi bazı tekniklerin hastanın solunum işyükünü artırdığı ve hipoksemiye yol açabildiği unutulmamalı, tüm işlemler sırasında hastanın parametreleri dikkate alınmalıdır. Durumunda kötüleşme olan hastalarda;

solunum hızının dakikada 30'un üstüne çıkması, oksijen saturasyonunun oksijen tedavisine rağmen %90'un altına düşmesi, non invazif ventilatörde $FiO_2 > \%50$ ve pozitif ekspiratuvar basınç (PEEP)/sürekli pozitif havayolu basıncının (CPAP) $> 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ üzerinde olması, bradikardi, taşikardi veya değişken aritminin ortaya çıkması durumunda işlem durdurulmalı veya ara verilmelidir. İnspiratuvar/ekspiratuvar kas eğitimi solunum sırasında dirençli veya eşik yüklenme sağlayan bireysel cihazlar ile solunum kaslarının dirence karşı çalıştırılması ile gerçekleştirilir. Ancak, solunumun iş yükünü en çok artıran pulmoner rehabilitasyon öğelerinden biridir. Bu nedenle ventilatörden ayrılmayı desteklemek için, ARDS sonrası hastanın genel durumu stabilize olduktan sonra ve egzersiz sırasında sonlandırma endikasyonu ortaya çıkmadığı süreçte uygulanabilir.

COVID-19 başlangıçta da belirtildiği gibi, ağırlıklı olarak solunum yolların etkilemesi nedeni ile, hava yolunu temizlemekte zorluk çeken, dispne yaşayan, mobilitesi kısıtlanmış hastalarda pulmoner rehabilitasyonun gerekliliğini düşündürmektedir. Ancak, akut süreçte diğer enfeksiyon olgularında olduğu gibi, pulmoner rehabilitasyonun etkinliği ve etkisi konusunda yeterli kanıt yoktur. Hastalığın bulaşıcılığı, hızlı değişen klinik tablosu rehabilitasyon yaklaşımlarında daha dikkatli olunmasını gerektirmektedir. ARDS ve yoğun bakım süreci yaşayan hastaların mutlaka pulmoner rehabilitasyon yaklaşımlarında yarar görecekları açıktır, ancak ne zaman uygulanmasının hastaya daha fazla fayda getireceği belirsizdir. Belki de subakut ve hatta kronik süreç, pulmoner rehabilitasyon için en ideal zaman olabilir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasicihastaliklardb/hastaliklar/2019_n_CoV/rehberler/COVID-19_RehberiV5-25Subat2020.pdf (Erişim tarihi: 13 Nisan 2020)
2. WHO. Corona virus (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Erişim tarihi: 12 Nisan 2020)
3. Siddiqi HK, Mehra MR (2020). COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant*, Mar 20. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020, 579(7798):270-273.
5. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020, 367(6483):1260-1263.
6. Tian S, Hu W, Niu L, et al (2020). Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, Feb 28. pii: S1556-0864(20)30132-5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
7. Yao XH, Li TY, He ZC, et al (2020) A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, Mar 15;49(0):E009. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
8. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, Feb 18. pii: S2213-2600(20)30076-X. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
9. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected Interim guidance. [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (Erişim tarihi: 13 Nisan 2020)
10. WHO. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Technical Guidance. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1 (Erişim tarihi: 11 Nisan 2020)
11. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* Mar 13 : 101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
12. Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395(10223):497-506.
13. Chiumello D, Coppola S, Froio S, et al (2016). What's next after ARDS: Long-term outcomes. *Respir Care* 2016, 61(5):689-699.
14. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, et al (2013). Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013, 57(1):37-45.
15. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al (2003). One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003, 348(8):683-693.
16. Mart MF, Ware LB (2020). The long-lasting effects of the acute respiratory distress syndrome. *Expert Rev Respir Med*, Mar 17:1-10. doi:10.1080/17476348.2020.1743182.
17. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al (2011). Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 364(14):1293-1304.

18. Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM (2018). Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, 3:CD010754.
19. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al (2013) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 188(8):e13-64.
20. Nardini S (2000). Education and smoking cessation. In Donner CF, Decramer M: *Pulmonary Rehabilitation*. ERS Journals Ltd, UK, 2000: s 41-58
21. Harte BJ, Wesorick D, Odden A (2013). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Inpatient Management. *Hosp Med Clin*, Apr;2(2): e169-e191. doi:10.1016/j.ehmc.2012.12.001.
22. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al (2013). British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation on adults. *Thorax* 2013;68:1-30.
23. Ranzini L, Schiavi M, Pierobon A, et al (2020). From Mild Cognitive Impairment (MCI) to Dementia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Clinical Practice and Disease Management: A Mini-Review. *Front Psychol*. 2020 Feb 28;11:337.
24. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, et al (2005). Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 172: 19-38.
25. Pan L, Guo YZ, Yan JH, et al (2012). Does upper extremity exercise improve dyspnea in patients with COPD? A meta-analysis. *Respir Med*, Nov;106(11):1517-25.
26. Spencer L (2018). Pulmonary rehabilitation for patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: is the evidence strengthening? *Curr Opin Pulm Med*, Mar;24(2):147-151. doi: 10.1097/MCP.0000000000000453.
27. Burge AT, Cox NS, Abramson MJ, et al (2020). Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*, Apr 16;4:CD012626. doi: 10.1002/14651858.CD012626.pub2.
28. Geddes EL, O'Brien K, Reid WD, et al (2008). Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir Med*, Dec;102(12):1715-29. doi: 10.1016/j.rmed.2008.07.005.
29. Chan KS, Zheng JP, Mok YW, et al (2003). SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology*, Nov;8 Suppl:S36-40. PubMed PMID: 15018132.
30. Xie LX, Liu YN, Hao FY, et al (2004). Prognostic analysis of lung function and chest X-ray changes of 258 patients with severe acute respiratory syndrome in rehabilitation after discharge. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, Mar;27(3):147-50. Chinese. PMID:15130322
31. Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM (2018). Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*, Mar 27;3:CD010754. doi: 10.1002/14651858.CD010754.pub 2.
32. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*, 7(1):4.
33. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, et al (2020). Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Arch Chest Dis*, Mar 26;90(1). doi: 10.4081/monaldi.2020.1285.
34. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, et al (2020). Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting. Recommendations to guide clinical practice. *J Physiotherapy*; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.03.011>
35. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzman Hekimleri Derneği Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Çalışma Grubu. Sars-CoV-2 (COVID-19) Sonrası Pulmoner Rehabilitasyon Prensipleri: Akut ve Subakut sürecin Yönetimi İçin Rehber:, 13 Nisan 2020, Version 1.0.
36. Malkoc M, Karadibak D, Yildirim Y (2009). The effect of physiotherapy in ventilatory dependency and the length of stay in an intensive care unit. *Int J Rehabil Res*, 32:85-8.
37. Ambrosino N, Makhabah DN (2013). Comprehensive physiotherapy management in ARDS. *Minerva Anesthesiol*, May;79(5):554-63.
38. Ambrosino N, Venturilli E, Vagheggin G, et al (2012). Rehabilitation, weaning and physical therapy strategies in chronic critically ill patients. *Eur Respir J*, Feb;39(2):487-92.
39. WHO. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498> (Erişim tarihi: 11 Nisan 2020)
40. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması) 14 Nisan 2020. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/dpo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.
41. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al (2002). Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, 236(6):814-822.
42. Hanson C, Lyden E, Rennard S, et al (2016). The relationship between dietary fiber intake and lung function in the national health and nutrition examination surveys. *Ann Am Thorac Soc*, 13(5):643-650.
43. Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary Rehabilitation

- Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation (2020). Recommendations for respiratory rehabilitation of coronavirus disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 3;43(0):E029.
44. Dechman G, Wilson CR (2004). Evidence underlying breathing retraining in people with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther*;84(12):1189-1197
 45. Holland AE, Hill CJ, Jones AY, et al (2012). Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*;10:CD008250.
 46. ITS, AIPO, AIR, SIP. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper. <https://ers.app.box.com/s/825awayvk17hh670yxbmzfvcw5medm1d>
 47. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Bakanlığında Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. In., 19 Nisan 2011 edn. Resmi Gazete; 2011.
 48. Ambrosino N, Clini EM (2015). Response to pulmonary rehabilitation: toward personalised programmes? *Eur Respir J*, Dec;46(6):1538-40. doi: 10.1183/13993003.01125-2015. PubMed PMID: 26621879.
 49. Zhao HM, Xie YX, Wang C (2020). Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. *Chin Med J (Engl)*, Apr 9. doi:10.1097/CM9.0000000000000848. PubMed PMID: 32251002.
 50. The First Affiliated Hospital ZUSoM: Handbook of COVID-19 prevention and treatment; 2020. Retrieved from; <https://www.iau-aiu.net/Zhejiang-University-Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment>
 51. Hsieh MJ, Lee WC, Cho HY, et al (2018). Recovery of pulmonary functions, exercise capacity, and quality of life after pulmonary rehabilitation in survivors of ARDS due to severe influenza A (H1N1) pneumonitis. *Influenza Other Respir Viruses*, Sep;12(5):643-648.
 52. Puthucherry Z, Harridge S, Hart N (2010). Skeletal muscle dysfunction in critical care: wasting, weakness, and rehabilitation strategies. *Crit Care Med*, Oct;38(10 Suppl):S676-82. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f2458d.
 53. Adhikari NK, Tansey CM, McAndrews MP, et al (2011) Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS. *Chest*, 140:1484-93.
 54. Vorona S, Sabatini U, Al-Maqbali S, et al (2018). Inspiratory Muscle Rehabilitation in Critically Ill Adults. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, Jun;15(6):735-744.

Çocuklarda COVID-19

Prof. Dr. Ergin Çiftçi, Arş. Gör. Gül Arga

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları tespit edilmesi üzerine hastaların solunum örneklerinde daha önce bilinmeyen bir betacoronavirüs tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü bu yeni coronavirüsü 2019 Yeni Coronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırmış, (1,2) daha sonra virüs SARS coronavirüsüne benzerliği nedeniyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılırken virüsün neden olduğu hastalık da 'Coronavirüs Hastalığı 2019' (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (2,3). Kısa sürede bütün dünyaya yayılan virüs yayılımını Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020'de bir pandemi olarak kabul etmiştir. Başlangıçta bütünüyle erişkinleri özellikle de yaşlıları etkilediği bildirilen hastalıktan çocukların da etkilendiği gösterilmiştir (4).

1. EPİDEMİYOLOJİ

COVID-19 ile ilgili yayınlanmış veriler öncelikle yetişkinlere odaklanmaktadır ve çocuklarda COVID-19 oranı düşüktür. İlk çocuk vakası 20 Ocak 2020'de Çin'de bildirilmiştir. On yaşındaki bu çocuğun ailesinin Wuhan şehrini ziyaret ettiği belirtilmiştir. 31 Ocak 2020'ye kadar Çin'den, 1,5 aylıktan 18 yaşına kadar 74 (%0,6) COVID-19 çocuk hasta bildirilmiş ve çocuk hastaların %56'sında (34/61) ev içi temas öyküsü saptanmıştır (3).

Bir başka araştırmada, 7 Şubat 2020 itibariyle, 34.546 onaylı vaka içinde 285 çocuk (%0,8) olduğu saptanmış ve enfekte çocukların %71,2'sinde (183/257) ev içi temas olduğu bildirilmiştir. 11 Şubat 2020 itibariyle, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi 44.672 laboratuvar onaylı vaka bildirmiştir; bunlardan 416 çocuk (%0,9) 0-9 yaşları arasında ve 549 çocuk (%1,2) 10-19 yaşlarındadır. 10-19 yaş grubunda 1 ölüm meydana gelmiş ve bu gruptaki ölüm oranı %0,18 olarak hesaplanmıştır (3). Yine Çin'den alınan bugüne kadarki en büyük ölçekli rapora göre, 20 Şubat 2020'ye kadar laboratuvar tarafından onaylanmış 55.924 vakada medyan yaş 51 yıl (2 gün-100 yıl) olurken vakaların %2,4'ünü 19 yaşın altındaki çocuklar oluşturmuş, bunların

%2,5'i ağır hasta ve %0,2'si kritik olarak değerlendirilmiştir (3, 5).

Çin dışından çocuk COVID-19 vakaları başlangıçta nadiren bildirilmiş olsa da zaman içinde artması beklenmektedir. 25 Ocak'ta 2 yaş ve 11 yaşındaki iki Malezyalı erkek çocuk, 31 Ocak'ta bir Alman çocuk, 6 aylık bir Singapurlu çocuk, 5 Şubat ve 11 Şubat'ta Vietnamlı 3 aylık bir bebek bildirilmiştir. Bu vakaların tümünde enfekte bir aile üyesine maruz kalma hikâyesi saptanmıştır (3).

COVID-19 vakalarının hızlı bir şekilde arttığı İtalya'da, 9 Mart 2020'ye kadar toplam 8.342 vaka bildirilmiş olup vakaların %1,4'ünü 0-18 yaşın altındaki çocuklar oluşturmuş ve bu yaş grubunda ölüm görülmemiştir (3).

Yayınlanmış literatürü gözden geçiren Jiehao ve ark., 10 çocuktan oluşan vaka serilerinde, etkilenen hastaların ortalama yaşının 74 ay (3-131 ay) ve erkek/kadın oranının 1:1,5 olduğunu bildirmiştir. Jiehao ve ark. semptomatik erişkin bir vakaya ev içi maruz kalan çocuk hastalarda ortalama kuluçka süresinin 6,5 gün olduğunu bildirmiş ve bunun yetişkinlerde bildirilenden daha uzun bir süre olduğunu belirtmiştir (4,6).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 149.082 vaka arasında, 18 yaş altı 2.572 (%1,7) vaka

değerlendirilmiştir. Ortanca yaşı 11 yıl (0-17 yaş) olan hastaların üçte biri (813 vaka; %32) 15-17 yaş arası çocuklarda görülmüş bunu 10-14 yaş arası çocuklar (682; %27) izlemiştir. Bir yaş altı 398 (%15), 1-4 yaş arası 291 (%11) ve 5-9 yaş arası 388 (%15) vaka görülmüştür. Cinsiyeti bilinen 2490 çocuk COVID-19 vakasının 1408'inin (%57) erkek olduğu saptanmıştır (7).

Xia ve ark. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen 20 pediatrik hastadan %65'inin erkek olduğunu belirtmiş, ortanca yaşı 2 yıl (1 gün-14 yıl) olarak bildirmiştir. Bu alt kümedeki etkilenen hastaların %70'i, 3 yaş altındadır. Hastalardan birinde önceki viral ensefalit sekeli olarak epilepsi öyküsü ve iki hastada atriyal septal defekt (ASD) cerrahi onarım öyküsü saptanmıştır. Yazarlar, doğumsal veya edinsel hastalık öyküsü olan beş hastaya dikkat çekmiş, altta yatan hastalıkları olan çocukların COVID-19'a daha yatkın olacağını ileri sürmüşlerdir (4,8).

Dong ve ark., 16 Ocak 2020'den 8 Şubat 2020'ye kadar Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne rapor edilen COVID-19'lu doğrulanmış 728 (%34,1) ve şüpheli 1407 (%65,9) olmak üzere 2135 çocuk hastayı bildirmiştir. Toplam 1208 hasta (%56,6) erkek olmakla birlikte, bu çalışmada anlamlı bir cinsiyet farkı gözlenmemiştir. Hastalığın başlangıcından tanıya kadar geçen medyan süre 2 gün (0-42 gün), ortalama yaş 7 yıl (1 gün-18 yıl) olan bu geniş seride vakaların asemptomatik (%4,4), hafif (%51) veya orta şiddette (%38,7) bulgu gösterdiği, sadece bir çocuğun kaybedildiği bildirilmiştir (2,4).

Bu bulgular, çocukluğun her döneminin SARS-CoV-2'ye duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Erkeklerin biraz daha sık etkilendiğini gösteren veriler olmakla birlikte bu bilgi geniş vaka serilerinde henüz doğrulanmamıştır. Önceden mevcut hastalıkları olanlarda daha yüksek hastalık eğilimi ile ilgili kaygılar vardır. Bu durum, altta yatan hastalığı olan çocuklarda daha sık test yapılmış olabileceğini de düşündürmektedir (2,4).

2. BULAŞICILIK

Temas ve solunum damlacıkları virüsün ana bulaş yolu olmakla birlikte ve sindirim sistemi ile de

bulaş olabileceği de düşünülmektedir. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında virüs tespit edilebilmekte, ancak asıl bulaşma kaynağının hastalık belirtileri başlamış bireyler olduğu da bilinmektedir. COVID-19 salgınının ilk günlerinde çocuk hastalar oldukça nadirken ailesel birikimin ortaya çıkmasıyla birlikte çocuk hasta bildiriminde artış gözlenmiştir (8).

Çin'deki olgular incelendiğinde ortalama kuluçka süresinin 5-6 gün (2-14 gün) olduğu bazı vakalarda 14 güne kadar uzayabileceği gözlenmiştir. COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir (9).

Epidemiyolojik kanıtlar SARS-CoV-2'nin çoğalma hızının 2,2 olduğunu göstermiştir. Ancak bu bulgu pek çok faktörden etkilenmekte, toplumdan topluma değişmektedir. Ev içi temas durumunda ikincil semptomatik olguların çoğalma hızının 2,43 olduğu gözlemlenmiştir (4,6).

Çocuklarda en yaygın bulaşma şekli aile içi aktarımdır. Başlangıçta tüm çocuk hastaların, Wuhan veya COVID-19 salgınının ortaya çıktığı ve devam ettiği diğer endemik bölgelerle doğrudan veya dolaylı bir epidemiyolojik bağlantısı olduğu saptanmıştır. Wuhan dışında meydana gelen çocuk vakaların çoğu, ev içi temas veya seyahat yoluyla yetişkin vakalara maruz kalan ikincil vakalardır. Bununla birlikte, enfekte olmuş çocuktan yetişkin kişilere bulaşma riski ihmal edilemez. Bu nedenle, enfekte çocuğa bakım sağlayanların kişisel tıbbi korunma önlemlerini alması çok önemlidir (6, 10).

Xia ve ark. 20 vakada 13 çocuk hastanın (%65) COVID-19 teşhisi konmuş aile üyeleri ile yakın temas öyküsü olduğunu ve yine doğrudan bulaşma kanıtını desteklediğini belirtmiştir (8).

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre 18 yaş altı, maruziyeti bilinen 184 vakadan 16'sının (%9) seyahat, 168 vakanın (%91) ev içi veya toplumdaki COVID-19 hastasına temas öyküsü vardır (7).

Erken tanı, erken karantina ve erken tedavi sağlamak için salgın bölgelerine seyahat ve aile içi temas öyküsü olan hastalara dikkat çekilmesinin önemi vurgulanmaktadır (10).

Çin'de yapılan çalışmaya göre, hastalık çocuklara öncelikle ev içi temas yoluyla bulaşır ve enfekte çocukların %56-90'ının ailesi enfektedir. Ancak bazı durumlarda çocuk hastanın teşhisi, ev içindeki erişkinlerden önce olur ve enfeksiyonun kaynağı tespit edilememiştir. Bebeklerde kuluçka süresinin ebeveynlerden daha kısa olup olmadığı veya virüsün bebekten ebeveynlere geçtiği gösterilememiştir (3).

Çin'in Shenzhen şehrinde 5 Şubat 2020'ye kadar teyit edilen 365 COVID-19 vakasının analizinde, enfekte çocukların oranı hızla %2'den (24 Ocak'tan önce) %13'e (25 Ocak-5 Şubat arasında) artmıştır. Bunun olası nedenleri arasında, çocukluğun erken dönemlerinde SARS-CoV-2'ye maruz kalma olasılığının daha düşük olması sayılabilir. Ayrıca özellikle salgının erken evresinde, sınırlı kaynaklar nedeniyle, hafif semptom ve bulguları olan çocuklara test yapılmamış olabilir (3).

Çocuklarda viral saçılım süresi hakkında çok fazla şey bilinmemektedir ve bildirilen süreler hastalar arasında büyük ölçüde değişmiştir. Singapur'da 4 Şubat 2020'de teşhis edilen 6 aylık bir bebek asemptomatik olmasına karşın nazofaringeal örneğinde SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanmış, annesinin daha önce COVID-19 pnömonisi olduğu anlaşılmıştır. Kan PCR örneği, hastanın 2. gününde SARS-CoV-2 için pozitifleşmiştir. PCR için bir dizi günlük nazofaringeal numune alınmış, teşhis sırasında viral yükün zirve yaptığı ve zamanla azaldığı, nihayet 17. günde negatifleştiği gösterilmiştir. Hastanın dışkı PCR testi 2. günde negatifken 9. günde pozitifleşmiştir (3).

Toplam 10 Çinli çocuğu bildiren bir çalışmada, belirtiler endeks hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 6,5 günde (2-10 gün) ortaya çıkmıştır. Hastalar, semptomların başlamasından 4-48 saat sonra nazofaringeal veya boğaz sürüntü numunesinde SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanmış ve medyan 12 günde (6-22 gün) negatife dönüşüm görülmüştür. Toplam 5 hastada 18-30 gün boyunca virüs RNA'nın dışkıda uzun süre saçıldığı gözlenmiştir (3).

Bu bulgular, COVID-19'un çocuklara bulaşmasının esas olarak diğer yetişkin hastalar ile temas, özellikle de hane halkı maruziyeti yoluyla gerçekleştiğini, çocuk ve ergenlerin nazofaringeal/boğaz

sürüntülerinde ve dışkısında viral RNA'nın uzun süreli tespit edilmesi de, çocukların toplumda potansiyel bulaşıcılar olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir (3).

3. KLİNİK BULGULAR

COVID-19'lu çocuklarda, genellikle hafif solunum yolu enfeksiyon bulguları bulunmaktadır. Çocuk hastalarda ateş ve hafif öksürük yaygındır. Hafif vakalarda, ateş kısa ve hızlı bir şekilde düzelir (6). İlk çocuk COVID-19 hastası olan Shenzhen'li 10 yaşındaki çocuk asemptomatik olmasına karşın ilk bilgisayarlı tomografisinde akciğerde buzlu cam görünümü saptanmıştır. Salgının başlarında, 19 Ocak-3 Şubat 2020 tarihleri arasında laboratuvarla doğrulanmış 10 Çinli hastada medyan yaş 74 ay (3-131 ay) olurken toplam 8 çocukta ateş, 6'sında öksürük, 4'ünde boğaz ağrısı, 3'ünde burun tıkanıklığı ve 2 çocukta burun akıntısı saptanmıştır. Ateş 37,7-39,2°C arasında değişmiş ve 24 saat içinde düzelmiştir. Dört hastanın toraks BT'sinde düzensiz infiltrasyonlar gözlenmiş, hiçbirine oksijen tedavisi gerekmemiştir (3).

Başka bir çalışmada, Çin'in Hubei Eyaleti dışında 9 bebek (yaş aralığı 1-11 ay) tanımlanmıştır. Semptom bildiren 7 bebekten 4'ünde ateş, 2'sinde hafif solunum semptomları saptanırken 1 çocukta semptom bulunmamıştır. Bu hastalardan hiçbirinde ciddi bir komplikasyon gelişmemiştir (3).

Çin'den 25 Ocak-21 Şubat 2020 tarihleri arasında 31 pediatrik hastayı kaydeden bir çalışmada 4 (%12,9) vaka asemptomatik, 13 (%41,9) vaka normal radyografik bulgu ile hafif semptomatik, 14 (%45,2) vakada ise pnömoni saptanmış, hiçbirinde ciddi hastalık gelişmemiştir. Bu 31 hastanın 10'unda (%32,3) 38°C üzerinde ateş, 10'unda (%32,3) 37,3-38°C arası hafif ateş ölçülmüştür. Ateş 1 ila 9 gün sürmüş ve 15 hastada (%75) 3 gün içinde gerilemiştir. Toplam 14 hastada (%45,2) kuru öksürük, 3'ünde yorgunluk, 3'ünde baş ağrısı veya baş dönmesi, 2'sinde burun akıntısı ve 2'sinde boğaz ağrısı saptanmıştır. Hastalardan biri sadece boğaz ağrısı olduğunu bildirmiş ve 3 hasta başlangıçta kusma olmadan ishal ile başvurmuştur (3).

Bildirilen ilk ciddi çocuk hasta, 27 Ocak 2020'de Wuhan Çocuk Hastanesi'ne başvuran 13 aylık bir çocuktur. Pnömoni, akut solunum sıkıntısı, böbrek yetmezliği ve şok tablosunda başvurmuştur. Bilinen herhangi bir tıbbi sorunu olmayan hastanın aralıklı ishal ve kusma nedeniyle son 6 gün boyunca yerel klinikte tedavi edildiği, ancak o zaman solunum semptomları olmadığı, başvuru sırasında ateş, nefes darlığı ve oligüri saptandığı ve entübasyon yapılarak yoğun bakım servisine alındığı, tedavi ile yavaş yavaş iyileştiği bildirilmiştir (3).

Çocuklarda COVID-19 ile ilgili geniş çaplı bir araştırma, 7 Şubat 2020'ye kadar Çin'de teşhis edilen 134 pediatrik vakayı incelemiştir. Ana semptomlar ateş ve öksürük olarak saptanmış, diğer klinik özellikler arasında halsizlik, kas ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal sayılmıştır. Semptomlar çoğunlukla bir hafta içinde düzelmiştir. Vücut sıcaklığı kaydedilen 117 çocuğun 89'unda (%76,1) 1-2 gün süren ve 8 güne kadar uzayabilen ateş saptanmıştır. Çoğu hastada tam kan sayımı normal sınırlarda bulunmuş, 2 hastada lökopeni ve 1 hastada lenfosit sayısında hafif bir azalma görülmüştür. C-reaktif protein normal veya geçici olarak artmıştır (3 hastada >20 mg/L). Bu 134 hasta semptomları ve akciğer radyolojik bulguları ile sınıflandırıldığında, 9 hasta (%6,7) normal akciğer grafisi ile asemptomatik, 87 hasta ise (%64,9) normal akciğer grafisi ile hafif semptomları vardı, 36 hastada (7 subklinik hasta dahil %26,9) pnömoni vardı ve 2 hasta (%1,5) ise mekanik ventilasyon desteği alan kritik hastalardı. Kritik hastalardan biri orta derecede malnutreydi ve konjenital kalp hastalığına bağlı kalp cerrahisi öyküsü vardı, diğerinde ise hidronefroz ve böbrek taşı vardı. Akciğer radyolojik verileri mevcut olan 54 hastanın 38'inde buzlu cam görünümü veya infiltratif lezyon görülmüş, bunlardan 7'si subklinik, 4'ünde artmış pulmoner belirginleşme saptanırken 12'sinde radyolojik anormallik görülmemiştir (3).

Dong ve arkadaşlarının geniş bir çocuk hastayı incelendiği şüpheli ya da kesin tanı COVID-19 serisinde virüsün pozitif saptandığı olguların %13'ünün asemptomatik enfeksiyonu olduğu görülmüştür. Semptomatik çocukların da %5'inde

solunum sıkıntısı veya hipoksemi bildirilmiştir, bunların %0,6'sı akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya multiorgan yetmezliği tablosuna ilerlemiştir. Bu çalışmaya dâhil edilen 2135 pediatrik hastadan çoğu hafif derecede hastaydı ve sadece 1 çocuk kaybedildi (2,11). Ciddi ve kritik vaka oranları <1 yaş altı, 1-5 yaş, 6-10 yaş, 11-15 yaş ve 16 yaş grupları için sırayla %10,6, %7,3, %4,2, %4,1 ve %3,0 olduğunu belirtilmiştir. Sonuç olarak küçük çocukların, özellikle bir yaşından küçük bebeklerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı klinik bulgularının daha ciddi olma olasılığı bu çalışmada vurgulanmıştır (2). Cruz ve arkadaşları bu çalışmadan şu sonuçları çıkarmışlardır: Çocuklarda erişkinlere göre ciddi klinik seyir daha az görülmekle birlikte altta yatan hastalığı bulunan çocuklarda ciddi hastalık görülme riski daha fazladır. Küçük yaş, altta yatan akciğer hastalığı ve immün yetmezlikle giden durumlar çocuklarda daha ciddi klinik sonuçlarla ilişkilidir. Coronavirüs olan çocukların üçte ikisinde diğer virüslerle eşzamanlı enfeksiyon bildirilmiştir. Bu durumun COVID-19 için de benzer olacağı düşünülmektedir. Toplumsal virüs bulaşında çocuklar önemli rol oynamaktadır. Veriler çocukların nazofaringeal taşıyıcılık da dâhil olmak üzere daha çok üst solunum yolunda virüsü taşıdıklarını göstermiştir. Tanı sonrası virüsün gaita ile birkaç hafta süreli fekal yayılımı da olacağından özellikle tuvalet eğitimi almamış bebek ve çocuklarda bulaş fekal-oral geçişle mümkün olabilmektedir. Nazal sekresyonlar ve gaita ile uzamış virüs yayılımı okulda, evde ve bakım evlerinde virüsün toplumsal yayılmasında rol sahibidir (11).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2572 COVID-19'lu çocuk hastanın belirti ve semptomlarına ilişkin veriler incelenmiştir. Hastaların %73'ünde ateş, öksürük veya nefes darlığı semptomları görülürken 18-64 yaşları arasındaki yetişkinlerin ise %93'ü semptomatiktir. Tüm çocuk hastaların %5,7'si, 18-64 yaş arası tüm erişkinlerin %10'u hastaneye yatırılmıştır. Çocuk hastalar arasında üç ölüm rapor edilmiştir. Çocuk hastaların %56'sı ateş, %54'ü öksürük ve %13'ü nefes darlığı semptomları, 18-64 yaş arası hastalar arasında ise sırasıyla %71, %80 ve %43 oranında bildirilmiştir. Nefes darlığı semptomu 18-64 yaş arasındaki

erişkin hastalarda (%93'ü bunlardan en az birini bildirmiştir) yaygın olarak bildirilmiş olup çocuk hastalar arasında (%73) daha az bildirilmiştir. Kas ağrısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve ishal de çocuk hastalarda daha az bildirilmiştir. COVID-19 pozitif çocuklardan 147 vakanın (%5,7-20) hastaneye yatırıldığı, 15 vakanın da (%0,58-2,0) yoğun bakım ünitesine kabul edildiği bildirilmiştir. Yetişkinler arasında hastaneye yatırılan hastalar (%10-33) ve yoğun bakım ünitesine kabul edilenlerin oranı (%1.4-4.5) daha yüksekti. COVID-19 pozitif olan çocuk hastalar arasında 1 yaşından küçük çocuklar en yüksek yatış oranını (%15-62) oluşturdu. 1-17 yaşları arasında yatan hastaların yüzdesi daha düşüktü (tahmini aralık %4,1-14), yaş grupları arasında çok az değişiklik saptandı. Çocuk COVID-19 hastalarının seyrek olarak ciddi sonuçlara sahip olmasına rağmen, enfeksiyonun bebekler arasında daha şiddetli olabileceği bu çalışmada da gösterilmiştir (7).

Çocukların COVID-19 vakalarının çoğunun yetişkin vakalardan daha az şiddetli oluşu hem maruz kalma hem de konakçı faktörlerle ilişkili olabilir (2). Olası nedenlerden biri çocukların dış ortamda daha az zaman geçirmeleri ve daha az uluslararası seyahat etmeleridir. Böylece daha az virüs teması olabilir. Ancak zamanla hasta çocuk sıklığı artabilir ve pandemi başlangıcında daha az çocuğun hasta olması çocukların daha az duyarlı olduğunu kesin olarak göstermez. Bazı bulaşıcı hastalıkların seyrinin çocuklarda hafif olduğu bilinmektedir. Yetişkinlerde immün yanıtın daha güçlü olması, aşırı immün yanıtın akut solunum sıkıntısı sendromuna yol açmasına neden olabilir. Viral reseptörlerin dağılımı, olgunlaşması ve işleyişindeki farklılıklar yaşa bağlı insidans farkının olası bir nedeni olarak belirtilmektedir. SARS virüsü, SARS-CoV-2 ve insan koronavirüs-NL63 (HCoV-NL63), insanlarda hücre reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim-2'yi (ACE2) kullanır. Daha önceki çalışmalarda HCoV-NL63 enfeksiyonunun yetişkinlerde çocuklardan daha yaygın olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, çocukların SARS-CoV-2'ye karşı daha dirençli olabileceğini düşündürmektedir. Sıçan akciğerindeki ACE2 ekspresyonunun yaşla birlikte önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Ancak bu bulgu, çocukların COVID-19'a daha az

duyarlılıkları ile tutarlı değildir. Bununla birlikte, çalışmalar ACE2'nin akciğerin koruyucu mekanizmalarında da rol oynadığını göstermektedir. Deneysel bir fare modelinde ve çocuk hastalarda ACE2'nin viral solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen ciddi akciğer hasarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. ACE2 ayrıca sepsis, asit aspirasyonu, SARS ve H5N1 enfeksiyonu ile tetiklenen ciddi akut akciğer hasarına karşı da koruma sağlar. Bu ilginç bulgular, çocukların COVID-19'a gerçekten daha az duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Altta yatan mekanizmaların aydınlatılması COVID-19 hastalarının tedavisine yardımcı olabilmek için önemlidir (12).

Günümüze kadar olan çalışmalar, COVID-19'lu çocukların en sık ateş, öksürük ve halsizlik ile birlikte burun tıkanıklığı, burun akıntısı, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve ishal şikâyetleri ile başvurduğunu, hastaların ateşsiz veya hafif ateşli olabileceğini, çoğu durumda ateşin 1-2 hafta içinde düşeceğini, solunum sıkıntısı ve siyanozun hastalığın ilerlemesi ile genellikle 1 hafta sonra halsizlik, huzursuzluk, zayıf beslenme, iştahsızlık ve azalmış aktivite gibi sistemik semptomlarla birlikte ortaya çıkabileceğini, pnömoni gelişebileceğini ve bazı vakalarda hızla ilerleyerek 1-3 gün içinde geleneksel oksijenle düzeltilemeyen solunum yetmezliğine dönüşebileceğini, ağır vakalarda, septik şok, metabolik asidoz, kanama ve pıhtılaşma disfonksiyonu görülebileceğini göstermektedir (3).

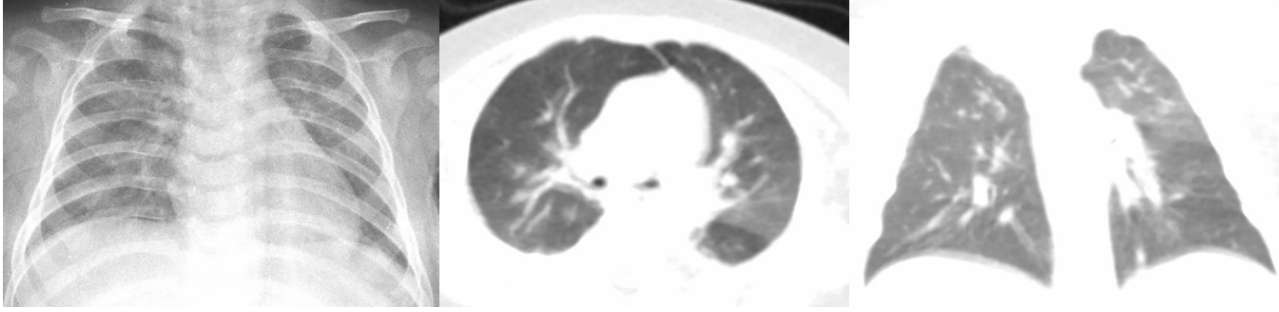
4. GÖRÜNTÜLEME

Çocuk hastaların çoğunun hafif klinik seyir göstermesi nedeni ile direkt akciğer grafisinin akciğerdeki lezyonları veya ayrıntılı özellikleri göstermekte başarısız olduğu ve yanlış tanı veya kaçırılmış tanıya yol açtığı ileri sürülmüştür. Çocuklarda COVID-19 pnömonisi genellikle hafif seyirlidir. Toraks BT'de subplevral buzlu cam opasiteleri ve etrafında halo bulunan konsolidasyon gibi karakteristik akciğer lezyonlarının görüldüğü ve hastanın takibi için kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (Resim 1) (8).

Faringeal sürüntü örneklerinden COVID-19 nükleik asit testinin pozitiflik oranının yüksek olmaması durumunda, BT ile lezyonların erken

tespitinin çocuk hastalar için erken tedaviye olanak sağlayabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 pnömoni tanısının özellikle diğer patojenlerle eşzamanlı enfeksiyon durumunda sadece BT görüntülemenin yeterli olmayacağı, bu

nedenle erken toraks BT taraması ve takip ile eklenen ikincil patojen tespitinin çocuklarda uygulanabilir bir klinik yaklaşım olduğu ileri sürülmüştür (8).



Resim 1. 4 aylık erkek COVID-19 hastasında akciğer grafisi ve toraks BT. Sol akciğer üst lob apikoposterior segmentte buzlu cam alanları (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı).

Çocuklarda toraks BT bulguları erişkinlerdeki bulgulara benzer olmakla birlikte çoğu vakada hafif düzeydedir. Tipik belirtiler tek taraflı veya iki taraflı subplevral buzlu cam opasiteleri ve çevresindeki halo işareti olan konsolidasyonlardır. Plevral efüzyon genellikle görülmemiştir. Toraks BT'sindeki lezyonların düzelmesi klinik semptomların ve nükleik asit tespitinin gerisinde kalmıştır (8).

COVID-19 hastalığında BT görüntülemesi, influenza, parainfluenza, solunum sinsityal virüsü ve adenovirüs gibi diğer virüs pnömonileri ile ayırt edilmelidir. Adenovirüs pnömoni lezyonları daha yüksek yoğunluk, daha fazla konsolidasyon ve daha az subplevral lezyon ile seyreder. Parainfluenza pnömonisi lezyonları çoğunlukla kalınlaşmış bir bronş duvarı ile bronş ağacı boyunca dağılmıştır. İnfluenza virüsleri akciğerlerde ızgara benzeri değişikliklere neden olabilir. Buna ek olarak, bakteriyel pnömoni, mikoplazma pnömonisi ve klamidy pnömonisi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İkinci patojenlerin neden olduğu pnömoni lezyonlarının yoğunluğu nispeten daha fazladır. Pnömoni, diğer patojen türlerinin neden olduğu pnömoni ile üst üste binebilir, daha ciddi ve karmaşık görüntüleme belirtileri gözlenebilir, bu nedenle epidemiyolojik ve etiyolojik bulgular birleştirilmelidir (8).

Sonuç olarak, çocuklarda COVID-19 pnömonisi esas olarak hafiftir ve toraks BT, akciğer lezyonlarındaki değişiklikleri takip etmek ve

değerlendirmek için etkili bir araç olan subplevral buzlu cam opasitelerinde ve konsolidasyonlarda karakteristik değişiklikler gösterebilir. Ancak COVID-19 pnömonisi tanısı BT görüntüleme, özellikle diğer patojenlerle eşzamanlı enfeksiyon durumunda tek başına yeterli değildir. Bu nedenle, erken toraks BT taraması ve takip, patojen tespiti ile birlikte, çocuklarda uygulanabilir bir klinik yaklaşımdır (8).

5. LABORATUAR

Erişkinlerde belirgin laboratuvar bozukluklar saptanırken çocuklarla ilgili deneyim sınırlıdır. COVID-19 salgınında 5 Mart 2020'ye kadar yayınlanmış olan 0-19 yaş arası, COVID-19 tanısı kesinleşmiş, semptomatik veya asemptomatik çocuk ve ergen vakaları içeren, toplam 1189 makaleden 66 çocuk hastayı içeren 12 makale derlenmiştir. Hastaların yaş aralığı 2 hafta ile 17 yıl arasında değişmekte ve %54,5'i kız çocuklardan oluşmaktadır. COVID-19 pozitif çocukların %72,7'si semptomatik ve %53'ünde radyolojik anormallikler saptanmıştır. Hastaların %69,6'sında lökosit sayısı normal aralıkta, %15,2'sinde lökositoz ve %15,2'sinde lökopeni saptanmıştır. Hastaların çoğunun nötrofil sayısı normal iken, %4,6'sının yüksek ve %6'sının düşük bulunmuştur. Erişkin çalışmalarında artmış lökosit ve nötrofil sayılarının kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak semptomatik 10 çocuk hastada lökosit veya nötrofil

sayılarında anormallik olan üç olgunun sadece birinde pnömoni düşündüren radyolojik değişiklikler saptanmıştır. Çalışmaların tümünde sadece iki bebekte lenfopeni bildirilmiştir. Çocuklarda belirgin lenfopeni saptanamamasının nedeni ağır olguların az görülmesi olabileceği düşünülmüştür. Erişkin çalışmalarında kritik hastaların %80'inde, hafif olguların %25'inde lenfopeni olduğu bildirilmiş ve hastalığın seyri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Hem SARS hem de MERS'de, viral partikül kaynaklı sitoplazmik hasar ve apoptozis kombinasyonu nedeniyle lenfopeni belirgin bir özellik olarak bildirilmiştir. Lenfopeni çok küçük çocuklarda erişkinlere göre bağışıklık sistemlerinin göreceli olarak olgunlaşmamış olması ve immün yanıtların farklı olması nedeniyle görülmeyebileceği şeklinde yorumlanmıştır. COVID-19 ve SARS karşılaştırıldığında, lökosit değişiklikleri açısından önemli farklılıklar göze çarpmaktadır. Laboratuvar da doğrulanmış SARS tanılı 80 çocuğun %47'sinde lökopeni, %52'sinde nötropeni ve %46'sında lenfopeni saptanmıştır. COVID-19'daki değişken, tutarsız lökosit değişiklikleri ve SARS'daki daha tutarlı değişiklikler, çocukların her virüse farklı immünolojik yanıtlar verdiğini düşündürmüştür. C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) sırasıyla olguların %13,6 ve %10,6'sında artmıştır. Yetişkinlerde, progresif hastalarda hem CRP hem de PCT'nin arttığı gözlenmiştir. Yetişkin COVID-19 hastalarının meta-analizinde, PCT'nin ciddi enfeksiyon riskinde yaklaşık 5 kat artışla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya alınan hasta çocuklarda görülme de, yüksek PCT yoğun bakımdaki viral alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda, eşzamanlı bakteriyel enfeksiyonu kuvvetle düşündürmektedir. Ağır COVID-19 tanısı alan 1 yaşındaki bir hasta, 6 günlük kusma ve ishal öyküsü ile başvurmuş ve takiben hızla pnömoni gelişmiş, belirgin lökosit değişikliği bulunmamasına rağmen, hastane yatışı sırasında doğal öldürücü (NK) hücre sayısı düşük ve CRP değerleri yüksek saptanmış, interlökin-6 (IL-6) yatışının 1-5. günlerinde önemli ölçüde artmış ve CRP değişikliklerine paralel seyretmiştir. Yazarlar, lökosit indekslerinin, hastanın küçük yaşı nedeniyle ağır seyirli yetişkinlerden farklı olduğunu ileri sürmüşlerdir. IL-6'nın çocuklarda diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarında da arttığı bildirilmektedir ve yüksek IL-6 seviyelerinin mekanik ventilasyon gerektiren şiddetli pnömonisi

olan 5 yaşın altındaki çocuklarda artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ağır COVID-19 enfeksiyonu olan çocukların laboratuvar anormalliklerini ve potansiyel prognostik belirteçlerini değerlendirmek için daha çok yayına ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Çalışmaların çoğunun vaka serisi olması ve laboratuvar değerleri arasında farkların bulunması gibi bazı sınırlılıklarından bahsedilmektedir. Sonuç olarak erişkinlerden farklı olarak, COVID-19 saptanmış çocuklarda henüz tutarlı bir laboratuvar değişikliği belirlenememiştir. Lenfosit sayısı ve CRP ciddi enfeksiyon ve PCT olası eşzamanlı bakteriyel enfeksiyon belirteci olarak izlenebilir. IL-6, şiddetli COVID-19'da potansiyel bir prognostik gösterge olarak araştırılmalıdır (13).

PCT, bakteriyotoksin ile indüklenebilen ancak interferon tarafından baskılanabilen bakteriyel enfeksiyon için bir belirteçtir. Yetişkinlerde eşzamanlı enfeksiyon olsun veya olmasın, %80 oranında yükseldiğini vurgulamak gerekir. Çocuk hastalarda da eşzamanlı enfeksiyon nispeten sık (%40) görüldüğünden PCT yüksekliği antibiyotik tedavisi gerekliliğini düşündürmelidir (8).

Bir çalışmada, tüm hastaların semptomların başlamasından 4-48 saat sonra nazofaringeal ve boğaz sürüntülerinde SARS-CoV-2 RNA'sının tespit edildiğini, hastalık başladıktan sonra 6-22 gün (ortalama 12 gün) içinde ise örneklerde tespit edilemediğini gösterilmiştir. Bu hastaların altısında fekal örnekler test edilmiş ve beşinde (%83,3) SARS-CoV-2 RNA pozitif saptanmıştır. Ayrıca 5 hastanın hastalık başladıktan sonra 18-30 gün içinde dışkıda hala SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edildiği belirtilmiştir. Bu 5 hastanın serum ve idrar örnekleri de test edilmiş ve SARS-CoV-2 RNA için negatif saptanmıştır (8).

CK-MB ve EKG değişiklikleri COVID-19'un potansiyel bir komplikasyonu olan miyokarditin göstergesi olabileceğinden, özellikle endişe vericidir. Lippi ve ark., şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda kardiyak Troponin I değerinin önemli ölçüde arttığını bildirmiştir (4).

6. TEDAVİ

Çocuklarla ilgili COVID-19 enfeksiyonuna yönelik şu an itibarı ile tedavi ile ilgili, bilimsel

kanıt düzeyi yeterli olan veri bulunmamaktadır (9). Bu nedenle tedavi önerileri erişkin çalışmalarına göre değerlendirilmeli ve özellikle çocuk hastalar için yönetim algoritmaları, en azından kısmen klinik görüşe dayanmaktadır (4,9). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberde çocuklarda kullanılabilecek ilaçların dozları ve süreleri Tablo 1’de belirtilmiştir. Bugüne kadar

paylaşılan veriler değerlendirildiğinde, çocuklarda klinik tablonun antiviral tedavi gerektirmeyecek kadar hafif seyirli olduğunu görülmektedir. Ayrıca, çocuklarda ilaçların olası yan etkileri de tedavi kararı verirken göz önüne alınmalıdır. Bugün için çocukluk çağında tedavi her bir hasta için ayrı değerlendirilmeli ve olası ağır vakalarda planlanmalıdır (9).

Tablo 1. Çocukluk çağında tedavide kullanılabilecek ilaçların dozları ve uygulama şekilleri

İlaç Adı	Günlük Çocuk Dozu ve Uygulama Yolu	Tedavi Süresi (gün)
İlk Tercih		
Hidroksiklorokin, 200 mg Tablet	İlk gün 6,5 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat; ilk gün maksimum doz: 400 mg/doz; devamında 2-5. günlerde 3,25 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat: maksimum doz 200 mg/doz	5 gün
± Azitromisin 200 mg/5 mL süsp, 500 mg tb ¹	1-5 ay çocuklar 10 mg/kg/doz (maks doz 500 mg/doz) > 6 ay çocuklar ve erişkinler 10 mg/kg ilk gün tek doz (maks doz 500 mg/doz), Devamında 5 mg/kg günde tek doz 2-5 gün boyunca (maks doz 250 mg/doz) toplam 5 gün	5 gün
İlerleme Durumunda veya Alternatif Tedavi		
Lopinavir 250 mg/Ritonavir 50 mg tablet ²	14 gün - 6 ay arası çocuklarda: Lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID 6 ay - 18 yaş arası: 15-25 kg: 200 mg-50 mg PO BID 26-35 kg: 300 mg-75 mg PO BID >35 kg: 400 mg-100 mg PO BID	10-14 gün
Yoğun bakım ünitesine yatan, destek tedavilerine rağmen organ fonksiyonları bozulmaya devam eden kesin COVID-19 tanısı konulmuş hastalarda antiviral tedaviye ek öneriler; MAS ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda rehberin yoğun bakımda tedavi bölümüne başvurunuz.		

Not: Oseltamivir, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenzanın dışlanamadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmez.

¹ Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT’yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, gereğinde EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir.

² 14 günden küçük yenidoğanlarda lopinavir ve ritonavirin güvenlik, etkinlik ve farmakokinetik profilleri belirlenmemiştir. 14 günden küçük yenidoğanlarda, özellikle preterm yenidoğanlarda, lopinavir/ritonavir oral çözeltisinin kullanımı ile propilen glikol toksisitesi geliştirme riski vardır. Oral çözelti etanol ve propilen glikol içerir; etanol propilen glikol metabolizmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Oral solüsyonun kullanımını takiben erken doğan bebeklerde pazarlama sonrası raporlar arasında kardiyotoksisite (tam AV bloğu, bradikardi, kardiyomiopati), laktik asidoz, santral sinir sistemi depresyonu, solunumsal komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği ve ölüm bulunur. Oral çözelti, bebek yakından izlenmedikçe ve yararlar açıkça riske ağır basmadığı sürece, doğum sonrası 14 günden küçük tam dönem yenidoğan veya doğum tarihinden sonraki 14 güne kadar erken doğum yenidoğanları dahil olmak üzere hemen doğum sonrası dönemde kullanılmamalıdır. Günde bir kez dozlama (oral çözelti veya tabletler), 18 yaşından küçük çocuklar için onaylanmış bir rejim değildir (9).

KAYNAKLAR

1. Shen Q, Guo W, Guo T, et al (2020). Novel coronavirus infection in children outside of Wuhan, China. *Pediatric pulmonology*. doi: 10.1002/ppul.24762.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al (2020). Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 63 (4): 125-132. doi: 10.3345 / cep. 2020 .00535
3. Choi SH, Kim HW, Kang JM, et al (2020). Epidemiology and Clinical Features of Coronavirus disease 2019 in Children. *Clinical and experimental pediatrics*, 63(4), 125–132. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00535>
4. Hasan A, Mehmood N, Fergie J (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) and Pediatric Patients: A Review of Epidemiology, Symptomatology, Laboratory and Imaging Results to Guide the Development of a Management Algorithm. *Cureus*, Mar 31;12(3):e7485.
5. World Health Organization (2020). Report of the who-china joint mission on coronavirus disease 2019 (covid-19) Available online at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
6. Cai J, Xu J, Lin D, et al (2020). A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*, pii: ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
7. Bialek S, Gierke R, Hughes M, et al (2020). Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, Apr 10 69(14):422-426.
8. Xia W, Shao J, Guo Y, et al (2020). Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Ped Pulmonol*, 55(5):1169-1174.
9. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü. (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması. ANKARA, 13.04.2020 <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr>:
10. Ji LN, Chao S, Wang YJ, et al (2020). Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J Pediatr*, doi: 10.1007/s12519-020-00356-2.
11. Cruz A, Zeichner S (2020). COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics*, pii: e20200834. doi: 10.1542/peds.2020-0834.
12. Lee PI, Hu YL, Chen PY, et al (2020). Are children less susceptible to COVID-19?. *J Microbiol Immunol Infect.*, pii: S1684-1182(20)30039-6. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
13. Henry BM, Lippi G, Plebani M (2020). Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*, Mar 16:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0272.

Gebelerde ve Yenidoğanlarda COVID-19

Prof. Dr. Ergin Çiftçi, Arş. Gör. Seval Özen

COVID-19 hastalığına neden olan yeni coronavirus SARS-CoV-2, pandemi oluşturmuş ve dünyanın neredeyse tamamına yayılmıştır (1). Genetik özellikleri Ağır Akut Solunum Sendromu coronavirus etkeni (SARS coronavirus, SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu coronavirus (MERS coronavirus, MERS-CoV) farklıdır. Ana bulaşma yolu solunum damlacıklarıdır ve temas yoluyla da bulaşabilir. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin fekal-oral yoldan da bulaşabileceği ileri sürülmüştür (2). Uluslararası epidemiyolojik çalışmalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun asemptomatik viral saçılma, soğuk algınlığına benzeyen hafif hastalığa, şiddetli grip benzeri hastalığa ve viral pnömoniye kadar farklı klinik bulgulara neden olabileceğini göstermektedir (3). Her ne kadar COVID-19'dan ölümler ağırlıklı olarak yaşlı hastalarda ve altta yatan hastalığı olanlarda meydana gelse de, sağlıklı genç ve orta yaşlı erişkinlerde de mortalite bildirilmiştir. Gebe kadınlar arasında da çok sayıda COVID-19 enfeksiyonu bildirilmiştir (4-8). Şimdiye kadar, COVID-19 enfeksiyonu hamile kadınlar arasında SARS ve MERS'e (hamile kadınlar arasında ciddi ve sıklıkla ölümcül hastalıklara neden olan) veya influenza (gebeliğin üçüncü trimesterinde hamile kadınlar arasında orantısız hastalık ve ölüme neden olur) enfeksiyonu kadar olumsuz bir etkisi olduğu görülmemektedir. Pediatrik COVID-19 vakaları şimdiye kadar yaşlı bireylerde ortaya çıkan hastalıktan daha az şiddetli olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, Çin'deki çocuk hastaların bir raporunda laboratuvar tarafından onaylanmış 1 yaşından küçük bebekler arasında 86/731 (%11,8), bu bebeklerin 21/86'sının (%24) ciddi veya kritik hastalık yaşadığını ortaya koymuştur. Bu bebekler arasında ölüm bildirilmemiştir (9). Vaka raporları, 2 günlük küçük çocuklarda bile COVID-19'u geliştiğini belgelemektedir (10-12).

Klinik bulgular asemptomatik, hafif veya şiddetli olabilir. Klinik tablosu özgül değildir; vital bulgularda değişiklikler (ateş, takipne, taşikardi), solunum sıkıntısı (hırıltı, burun kanadı solunumu, apne, öksürük), gastrointestinal sistem bulguları (kusma, ishal, karında distansiyon) ve letarji gözlelenebilir (13).

Mevcut veriler kuluçka süresinin genellikle 3-7 gün, en kısa süresinin 1 gün ve en uzun süresinin 14 gün olduğunu göstermektedir. Enfeksiyon teşhisi, üst solunum yolları (nazofaringeal ve orofaringeal), alt solunum yolları (balgam, endotrakeal aspirat veya bronkoalveoler lavaj) örneklerinde veya serumda bilinen SARS-CoV-2 ile oldukça homolog bir dizinin saptanmasını gerektirir. Aerosol ve sindirim sistemi bulaş yolu hala belirsiz olmasına rağmen, SARS-CoV-2 virüs nükleik asidi enfekte kişilerin dışkı örneklerinde tespit edilebileceği gösterilmiştir (1,2,14).

Yenidoğanlar; bağışıklık sistemlerinin immatür olması, kanıtlanmamış olsa da maternal vertikal geçiş olasılığı, vajinal doğumlarda gaita ve idrar aracılığı ile perinatal temas olasılığı ve asemptomatik enfekte anne ile doğumdan sonra yakın temas nedeniyle yüksek risk grubundadır. Perinatal-neonatal bölümler yakın işbirliği yapmalı ve entegre yaklaşımlar uygulamalı ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (NICU) potansiyel bebeklerin optimal yönetimini ve tedavisini sağlamak için mümkün olduğunca COVID-19 için acil durum planını hazırlamalıdır (1,2,13).

1. GEBELİKTE COVID-19

Gebelik, kadınları viral solunum yolu enfeksiyonuna yatkın hale getiren fizyolojik bir durumdur. Bağışıklık ve kardiyopulmoner sistemlerde fizyolojik değişiklikler nedeniyle, hamile kadınların solunum yolu virüsleri ile enfeksiyondan sonra ciddi hastalık geliştirme

olasılığı daha yüksektir. Hamilelik sırasında viral enfeksiyonların hem anne hem de yenidoğan üzerinde olumsuz etkileri olabileceği iyi bilinmektedir (15,16). Ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve boğaz ağrısı, son üç aylık dönemde hamile kadınlar arasında COVID-19'un ana klinik bulguları olarak bildirilmiştir. Laboratuvar

bulgusu olarak periferik beyaz kan hücrelerinin sayısı normal veya düşük olabilir, lenfosit sayısı azalabilir. Hafif trombositopeni, yüksek karaciğer fonksiyon testleri, kreatin fosfokinaz ve C-reaktif protein de rapor edilmiştir (16). Bilgisayarlı tomografi (BT) duyarlılığının en az real-time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kadar yüksek olduğu bildirildiğinden, şüpheli vakalarda toraks BT önerilmektedir. Hasta onamı alınmalı ve gebenin rahimini örtecek şekilde radyasyon kalkını uygulanmalıdır. Gebelerde ise SARS-CoV-2'nin RT-PCR ile viral nükleik asit tespiti referans standart teşhis aracı olarak kabul edilmiştir. Tükürük, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü, balgam, endotrakeal aspirat veya bronkoalveoler lavaj, idrar ve dışkıdan alınan numuneler RT-PCR ile değerlendirilmelidir. Teşhisi doğrulamak için tekrarlanan testler gerekebilir. Numuneler diğer yaygın solunum yolu virüsleri için de test edilmelidir. Tanı prosedürü olarak seroloji sadece RT-PCR mevcut değilse kullanılmalıdır.

Sıvı ve elektrolit dengesini koruma, semptomatik tedavi ve sürveyans konusundaki yaklaşım şüpheli ve olası vakalarla aynıdır. Halen COVID-19 hastaları için kanıtlanmış bir antiviral tedavi yoktur, ancak antiretroviral ilaçlar ciddi semptomları olan hastalarda terapötik olarak denenmektedir. Ciddi pnömoni yüksek maternal ve perinatal mortalite oranı ile ilişkilidir. Bu nedenle hidrasyon ve oksijen tedavisi ile destekleyici önlemler de dahil olmak üzere agresif tedavi gereklidir. Destekleyici, antibakteriyel, antiviral ve kortikosteroid tedavileri, belirlenmiş bir hastanede multidisipliner bir ekip tarafından COVID-19'lu gebe kadınlarda yapılabilir ve bu hastalar negatif basınç izolasyonu olan servislerde takip edilmelidir (13,17).

Gebeliğin ilk üç ayında COVID-19'un etkisi hakkında veri yoktur. Erken membran rüptürü, erken doğum, fetal taşikardi ve fetal distress üçüncü trimesterde COVID-19 ile ilişkili başlıca komplikasyonlardır. Bugüne kadar COVID-19'a bağlı anne ölümü bildirilmemiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte kadınların yaklaşık yarısında (%47) erken doğum gerçekleşmiştir. Fetal büyümenin pek etkilenmediği bildirilmiştir. Şimdiye kadar, çok sınırlı verilere göre amniyotik sıvı, kordon kanı,

yenidoğan boğaz sürüntüsü ve anne sütü örnek analizleri için SARS-CoV-2 için negatif olduğu için transplasental bulaşmaya dair kanıt yoktur (13).

1.1. Doğumhane Yönetimi

SARS ile enfekte olan hamile kadınların yenidoğanları çoğunlukla prematüre bebeklerdir ve SARS-CoV-2 ve SARS arasındaki benzerliğe dayanarak, intrapartum yönetim buna göre devam edebilir. Bu nedenle, kadın doğum ve çocuk doktoru tarafından, maternal ve fetal koşullar birlikte değerlendirilmeli ve doğum için en uygun zaman, doğum şekli ve yeri seçilmelidir (2). Bununla birlikte, SARS-CoV-2 enfekte gebe kadınların çoğu Çin'de sezaryen ile doğurtulmuştur (4). Vajinal doğum sırasında viral saçılma ve vertikal bulaş varlığı hala bilinmeyen ana sorunları oluştursa da, yeni bir olgu sunumu SARS-CoV-2'nin enfekte olmuş bir anneden yenidoğana olası inutero vertikal bulaşı göstermektedir (18).

Anneye ve fetüse verilen zararı en aza indirmek için ameliyathane veya doğum odasındaki tüm koruyucu ekipmanları içeren izole edilmiş negatif basınçlı oda hazırlanabilir. Asgari sayıda tıbbi personel doğumda bulunmalı ve doğum sırasında önlük, N95 maske, gözlük ve eldiven dahil tüm kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır. Yenidoğanların resüsitasyonu, Yenidoğan Resüsitasyon Programı'na (NRP) uygun biçimde yapılmalıdır (2).

Türk Neonatoloji Derneği, olası perinatal bulaşma riskini en aza indirmek ve Yenidoğan Resüsitasyon Programı'nda belirtildiği gibi resüsitasyonu gerçekleştirmek için erken kordon klemplemesini önermiştir. Vertikal bulaş dışlanmadığından, SARS-CoV-2'nin vajinal doğum sırasında solunum damlacıkları ve/veya vajinal sekresyonlar yoluyla olası perinatal bulaş akılda tutulmalıdır. Bu yenidoğanlar mümkünse doğumdan sonra yıkanabilir ve/veya temizlenebilir. Sınırlı veri varlığında, hasta bir annenin ve bebeğinin izolasyonu ve geçici olarak ayrılması, yenidoğan enfeksiyonunu perinatal olarak önlemek için önemli bir strateji olarak önerilebilir. COVID-19 olduğundan şüphelenilen veya doğrulanan kadınlardan doğan bebekler neonatologlar ve/veya

çocuk doktorları tarafından dikkatle değerlendirilmelidir (13).

1.2. Neonatal Transport

Doğumhanede ve hastane içi transportlarda (BT, MR vb.) şüpheli/kesin olgular için ayrı bir transport kuvvözü kullanılmalıdır. Dış merkeze transport gerektiği durumlarda, ayrı bir ambulans sağlanmalı ve transfer sonrası ambulans dezenfekte edilmelidir. Transportta yer alan tüm personel koruyucu ekipman kullanılmalıdır. Hastane içi transferde kullanılan transport kuvvözü ile kullanılan tıbbi cihazlar, koruyucu ekipmanlar giyinmiş ve eğitilmiş temizlik personeli tarafından hastane enfeksiyon kontrol komitesi tarafından belirlenen temizlik prosedürü doğrultusunda, özel olarak ayrılmış farklı bir alanda temizlenir. Temizlik sonrası atık maddeler çift torbalı tıbbi atık çöp kovasına atılır (1,2,13,14).

1.3. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Yönetimi

1.3.1. Hasta Kabulü ve İzolasyonu

Şüpheli vakanın yatış işlemlerini ve bakımını önceden belirlenmiş ekibin (sorumlu doktor ve hemşire) işbirliğinde yapmalıdır. Prenatal ve postnatal maternal ateş, ikiz gebelik, erken membran ruptürü, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya küçük gebelik yaşı gibi yüksek risk faktörlerinin varlığında yenidoğanın kabul edilmesi ve alınması önerilir. Bebek mümkünse daha önceden tüm tıbbi donanımı hazırlanmış olan izolasyon odasına alınır. İzolasyon odaları doluyorsa yoğun bakım odalarından birisi COVID-19 tanılı hastaların kohortu için kullanılabilir (1,2,13,14).

Doğum sonrası bakım tesislerinde bebek radyant ısıtıcı yerine kuvvöze yerleştirilmelidir. Bebeğin bakımını üstlenecek ekip kişisel koruyucu izolasyon önlemlerine uygun olarak çalışmalıdır. Olası vakalara standart, temas ve damlacık izolasyonu uygulanmalıdır. Virüsün atılım ve bulaştırıcılık süresi bilinmediği için, hastanın sağlık kuruluşunda bulunduğu süre boyunca izolasyon önlemlerine devam edilmelidir. Hastanın numuneleri önceden eğitim almış ve ünitelerce belirlenmiş kişiler tarafından alınmalıdır. Numune uygun şartlarda alınarak buzdolabında (2-8°C arası) muhafaza edilmeli ve hızlıca ilgili laboratuvara ulaştırılmalıdır.

Numune alan kişiler (aspirasyon, bronkoskopi ve bronkoskopik işlemler, entübasyon, solunum yolu numunesi) tek kullanımlık su geçirmez önlük, N95 maske, gözlük/göz koruyucu, eldiven kullanılmalıdır. Eldiven öncesi ve sonrası mutlaka el hijyeni sağlanmalıdır. Tulum, bone, ayak koruyucu hasta bazında karar alınarak, özellikle hastanın vücut sıvı ve sekresyonları ile yoğun bir şekilde temasın olabileceği durumlarda kullanılabilir. Kullanılacak tıbbi malzemeler hastaya özel olmalı, oda dışına çıkarılmamalı ve hastalar arasında ortak malzeme kullanımına izin verilmemelidir. Hasta için kullanılan portatif röntgen, ekokardiografi, ultrasonografi gibi tıbbi cihazlar, hasta transferi sırasında kullanılan transport kuvvözü ünitenin enfeksiyon kontrol direktifleri doğrultusunda belirlenen kurallara göre temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Kullanılmış kişisel koruyucu ekipmanların atılması amacıyla hasta odası girişinde ve içinde iki ayrı çift torbalı tıbbi atık kovası bulundurulmalıdır. Hasta gaitası ile virüs bulaşının daha uzun devam ettiği bilinmelidir. Maternal ayrılma, ebeveynlere kaygı ve maternal depresyona neden olabilir. Sosyal hizmet uzmanları veya destekleyici danışmanlar iletişimi kolaylaştırmak için yardım sağlayabilir (1,2,13,14,19).

1.3.2. Sağlık Personeli İçin Genel Önlemler

Mümkünse bütün personelin forma giyimi sağlanmalıdır. Hastane formalarının veya iş kıyafetlerinin her seferinde en az 60°C sıcaklıkta normal deterjan ile yıkanması, çalışma formlarıyla iş yerinden çıkılmaması, özellikle maskelerin kullanımını engelleyen uzunluktaki sakalların kesilmesi, yüzde piercing vb. gibi maske kullanımını engelleyici şeylerin kullanılmaması, hastaneye giderken saat, yüzük vb. gibi yıkanma sırasında engel olan şeylerin takılmaması tırnakların kısa tutulması, uzun saçlı olanın saçını bağlaması önerilir. Hastane ayakkabılarının ayrılıp, eve girmeden önce çıkarılması veya hastanede bırakılması, hastaneden çıkmadan önce ellerin dirseklere kadar yıkanması ve yüzün yıkanması, cep telefonlarının hastaneden çıkarken dezenfektanla ya da ılık sabunlu su ile silinmesi, stetoskobun boyna asılmaması ve stetoskobun aralıklarla silinmesi hastane içerisinde üniteler arası tıbbi ve tıbbi olmayan cihaz, malzeme vb. eşyaların hayati olmadığı sürece ortak kullanımının

olmaması, ayrıca personel geçişlerinin mümkün olduğunca en aza indirilmesi önerilir (2,13,14).

1.3.3. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Prosedürler

Hasta yenidoğanın odasına girişler sınırlandırılmalıdır. Sadece hastanın bakımından sorumlu olan ve girişi gerekli personelin odaya girmesine izin verilmeli ve koruyucu ekipmanlar kapı girişinde hazır bulundurulmalıdır. Muayene, tedavi ve kişisel bakım yapan kişiler; eldiven, izolasyon önlüğü, gözlük/yüz koruyucu ve tıbbi maske kullanılmalıdır. Kişisel koruyucu ekipmanlar giyilirken ve çıkartılırken kurallara uygun bir şekilde sırasıyla giymeye ve çıkarmaya dikkat edilmelidir. Özellikle maskenin hasta odasından çıktıktan sonra en son çıkartılması ve sonrasında mutlaka el hijyeninin sağlanmasına dikkat edilmelidir. Aerosolizasyona neden olabilecek işlemler sırasında, hasta odasında mutlak ihtiyaç duyulan sağlık personeli dışında kimse olmamasına özen gösterilip, işlem sırasında kapının kapalı olması sağlanmalı ve işlem sonrasında da bir süre, giriş-çıkış yapılmadan kapı kapalı tutulmalıdır. Non-invaziv/invaziv solunum desteği tedavisi altında olan hastalarda solunum izolasyon önlemlerine uyulmalı ve cerrahi maske yerine N95 maske kullanılmalıdır. Numune alınan ve yatırılan olgularda T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilen Vaka Takip Algoritması takip edilmelidir (13,14).

2. YENİDOĞANDA COVID-19

COVID-19 dünya çapında yaygın ve hızlı bir şekilde yayıldıkça yenidoğan sayısı her geçen gün artmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu olan annelerden doğan 9 ve 10 bebeği içeren iki ayrı rapordan sonra, yakın zamanda COVID-19 annelerinden doğan erken başlangıçlı sepsisi olan 33 bebeğin en büyük serisi yayınlanmıştır (20,21).

Türk Neonatoloji Derneği, yenidoğan COVID-19 için Çinli uzman uzlaşısına benzer biçimde, doğumdan 14 gün önce ve doğumdan 28 gün sonra COVID-19 öyküsü olan annelerden doğan bebekler veya ailede, bebeğe bakım verenlerde, ziyaretçilerde, bebeğe bakan hastane personelinde COVID-19 enfeksiyonu varsa yenidoğan bebek

semptom varlığından bağımsız olarak şüpheli vaka olarak tanımlamıştır. Solunum yolu veya kan testi pozitif olan yenidoğanlar doğrulanmış/kesin COVID-19 vakası olarak tanımlanmıştır (13).

Sınırlı sayıda yenidoğan vaka serisinde, bebeklerin erken doğabileceğini ve en yaygın spesifik olmayan başlangıç semptomlarının arasında solunum sıkıntısı, nefes darlığı, siyanoz, artmış kalp hızı, uyuşukluk, ateş, beslenme intoleransı ve kusma bulunmaktadır. Her ne kadar COVID-19 pozitif annelerden doğan bebeklerde klinik semptomlar ve yenidoğan sonuçları hafif ve iyi seyirli görünse de, bir bebek çoklu organ yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) nedeniyle kaybedilmiştir. Bu nedenle, Türk Neonatoloji Derneği vital bulguların, solunum, kardiyovasküler ve gastrointestinal semptomların yakından izlenmesini önermektedir. Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, kreatin fosfokinaz ve laktat dehidrogenaz dahil laboratuvar incelemeleri normal olabilir. COVID-19'un doğrulanması için üst ve alt solunum yolu, kan ve dışkı örnekleri için RT-PCR yapılmalı ve şüpheli olması durumunda tekrarlanmalıdır. Akciğer radyografisi, akciğer ultrasonografisi ve akciğer BT'si yenidoğan pnömonisi bulgularını ortaya çıkarabilir (13).

2.1. Anne Sütü Kullanımı

Şimdiye kadar yapılan hiçbir çalışma anne sütünde SARS-CoV-2 olduğunu göstermemiştir. Anneler uygun meme ve el temizliğinden sonra memeden süt sağlayabilir ve bu süt bakıcılar tarafından bebeğin beslenmesi için verilebilir. Sağma aralıklarında meme pompaları ve diğer parçalar, hastane enfeksiyon kontrol komitesi tarafından belirlenen temizlik prosedürü doğrultusunda temizlenmelidir. Pompanın dezenfektanlarla temizlenmesi ve sıcak sabunlu su ile pompa eklentilerini iyice yıkamasını içeren bu temizlenme işlemi özel olarak ayrılmış farklı bir alanda yapılmalıdır. Emzirmenin faydalarına ek olarak, anne sütü maternal COVID-19 için de yenidoğan için koruyucu faktörler içerebilir. Anne sütüyle beslenme ve anne sütü yapımını desteklemek sağlıklı ve hasta yenidoğanlara ek faydalar da sağlayabilir (1). Dünya Sağlık Örgütü ve CDC; korunma önlemleri alındıktan sonra annenin bebeğini emzirebileceğini

veya bebeğe sağılmış süt verilebileceğini bildirmektedir. Annenin ve bebeğin klinik durumu uygunsa, annenin bebeğini emzirmesi veya sağılmış sütün bebeğe verilmesi için aile ile görüşülerek karar verilmelidir (13).

2.2. Alternatif Sağlıklı Yenidoğan Bakımı

Eğer anne bebeğiyle aynı odada kalmayı tercih ederse veya merkez yenidoğan bebeği ayrı bir alanda bakacak kapasiteye sahip değilse; yenidoğan, yukarıda belirtilen emzirme önerisiyle beslenerek her zaman anneden en az 6 feet (182 cm) uzakta kalmalıdır. Yenidoğanı beşik yerine hava ve sıcaklık kontrolü olan kuvüze yerleştirmek veya anneyle arasına perde gibi fiziksel bariyer yerleştirmek büyük bir koruma sağlayabilir. Eğer anne bebeğiyle emzirme de dahil olmak üzere direkt temasta bulunmayı talep ederse, maske kullanmayı, meme ve el temizliğinde titiz olmayı da içeren katı ve önleyici tedbirlere uymaya razı olmalıdır. Kurumlar anne-bebek ayrı kalmasına yönelik önerileri de göz önünde bulundurarak anne kararıyla ilgili resmi belgeleri de dikkate almalıdır (1).

2.3. Tedavi

Yenidoğan, çocuk enfeksiyon hastalıkları ve radyoloji uzmanlarının yanı sıra hemşireler ve diğer yardımcı sağlık personelinin içeren multidisipliner bir yaklaşım uygulanmalıdır. Oksijen tedavisi, sıvı-elektrolit tedavisi, gerekirse total parenteral beslenme desteği, gerekirse ileri solunum desteği gibi destekleyici tedaviler ihtiyaca göre uygulanmalıdır.

Ciddi akut solunum sıkıntısı sendromu varlığında; yüksek doz pulmoner sürfaktan, inhale nitrik oksit ve yüksek frekanslı osilatör ventilasyon uygulanabilir. Renal replasman tedavisi ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu diğer destekleyici tedavilerdir. Bununla birlikte, sürfaktan, inhale nitrik oksit, çeşitli ventilasyon yöntemleri, renal replasman tedavisi ve ekstrakorporeal yaşam desteği ile ilgili kanıta dayalı veriler sınırlıdır.

Henüz etkili bir antiviral ilaç tedavisi yoktur. Çin'deki vaka serilerinde herhangi bir antiviral tedavi hakkında veri bildirilmemiştir. Türkiye Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilim Komitesi, ciddi vakalarda kullanılabilecek oseltamivir,

hidroksiklorokin, azitromisin (ilk ayın ötesinde) ve lopinavir-ritonavir kombinasyonu (doğum sonrası 15 günün ötesinde bebekler dahil) içeren bir ilaç listesi bildirmiştir. İlaç tedavisi için vaka bazında karar verilmelidir.

Hem azitromisin hem de hidroksiklorokin, QT aralığını uzatabilir. 14 günden küçük yenidoğanlarda lopinavir-ritonavir kombinasyonunun etkinliği ve güvenilirliği bilinmemektedir. Tedavi rejimleri, deneylerden ve deneyimlerden elde edilen yeni verilere göre değişebilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin gereksiz kullanımından kaçınılmalı ve yenidoğan tedavi protokollerine uygun olarak ikincil bakteriyel enfeksiyon kanıtlarının varlığında antibiyotikler kullanılmalıdır (1,2,13,14).

2.4. Taburculuk Kriterleri

Şüpheli annenin ve bebeğin PCR testi negatif gelirse ve bebek asemptomatik ise anne yanına verilebilir (2,13,14).

2.4.1. Asemptomatik Enfeksiyon

SARS-CoV-2 için 24 saat ara ile 2 kez gönderilen üst hava yolu numuneleri (nazofaringeal ve faringeal sürüntüler) ardışık 2 sonuç negatif görülene kadar toplanmalı ve test edilmelidir. Dışkı, iki ardışık sonuç SARS-CoV-2 için negatif görülene kadar en az 24 saatlik aralıklarla toplanıp test edilebilir.

2.4.2. Hafif Enfeksiyon

Hastanın ateşi 3 günden uzun süreli olmamalı, semptomlar düzelmeli ve üst solunum yolu sekresyonundan (nazofaringeal ve faringeal sürüntüler) toplanan örnekler art arda SARS-CoV-2 için en az 24 saat ara ile 2 negatif gösterilmelidir. Dışkı, 2 ardışık sonuç SARS-CoV-2 için negatif olana kadar her 2 günde bir toplanabilir ve test edilebilir.

2.4.3. Şiddetli Enfeksiyon

Hastanın ateşi 3 günden uzun süreli olmamalı, belirtiler düzelmeli ve pulmoner görüntüleme inflamasyonun ortadan kalktığını göstermelidir. Üst solunum yolundan toplanan örnekler (nazofaringeal ve faringeal sürüntüler) ve alt solunum yolu (balgam) SARS-CoV-2 için art arda (en az 24 saat ara ile) negatif gösterilmelidir. Dışkı,

2 ardışık sonuç SARS-CoV-2 için negatif olana kadar her 2 günde bir toplanabilir ve test edilebilir.

Bebek evde en az 2 hafta karantina uygulanacak şekilde taburcu edilebilir. Taburcu edildiğinde temassız bakıcı olmadığı durumlarda bireysel karar ile taburculuk ertelenebilir.

Bebeğin taburculuğu başka nedenlerle uzayacak olursa anne aşağıdaki CDC önerileri gerçekleşene kadar ziyarete alınmaz;

1. Antipiretik almaksızın ateşin gerilemesi
2. Hastalık belirtilerinin iyileşmesi
3. 24 saat arrayla alınmış en az iki PCR negatifliği.

2.4.4. Otopsi ve Defin İşlemleri

Bu işlemleri yapacak personel, iş elbiseleri, tek kullanımlık cerrahi boneler, tek kullanımlık eldivenler ve uzun kollu kalın lastik eldivenler, tıbbi tek kullanımlık koruyucu kıyafetler, tıbbi

koruyucu maskeler (N95) veya elektrikli hava temizleme maskeleri, koruyucu yüz kalkanları, iş ayakkabıları veya lastik çizme, su geçirmez bot kapakları, su geçirmez önlükler veya su geçirmez izolasyon önlükleri giyerek tamamen korunduklarından emin olmalıdırlar.

Hastanın ağız, burun, kulaklar, anüs ve trakeotomi açıklıkları gibi tüm açıklıkları veya yaraları 3000-5000 mg/L klor içeren dezenfektan veya %0.5 peroksiasetik asit pamuk topları veya gazlı bez kullanılarak doldurulmalıdır. Ceset, dezenfektanla ıslatılmış çift tabakalı bir bezle sarılmalı ve klor içeren dezenfektanla ıslatılmış çift katmanlı, sızdırmaz bir ceset sarma tabakasına paketlenmelidir. Organ, hastanenin izolasyon bölümü personeli tarafından kontamine alan yoluyla özel asansöre, koğuşun dışına aktarılacak ve daha sonra mümkün olan en kısa sürede özel bir araçla kremasyon için doğrudan belirtilen bir yere taşınmalı, koğuş ve asansörün son dezenfeksiyonu da yapılmalıdır (22).

KAYNAKLAR

1. Puopolo KM, Hudak ML, Kimberlin DW, et al (2020). Management of Infants Born to Mothers with COVID-19 Date of Document. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine, and Committee on Infectious Diseases.1-18. Available on: <https://downloads.aap.org/AAP/PDF/COVID%2019%20Initial%20Newborn%20Guidance.pdf>
2. Wang L, Shi Y, Xiao T, et al (2020). Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (first edition). *Ann Trans Med*,8(3):47.
3. Wu Z, McGoogan JM (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. 10.1001/jama.2020.2648.
4. Chen H, Guo J, Wang C, et al (2020). Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 395(10226):809-815.
5. Li N, Peng M, Lv Y, et al (2020). Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clin Infect Dis*, Mar 30;ciaa352. doi: 10.1093/cid/ciaa352.
6. Liu D, Li L, Wu X, et al (2020). Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, Mar 18;1-6.
7. Liu , Wang Q, Zhang Q, et al (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: A case series. Preprints. 2020020373. Available on: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1>
8. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, et al (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* Feb 24;S0002-9378(20)30197-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
9. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al (2020). Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
10. Cai J, Xu J, Lin D, et al (2020). A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020 Feb 28;ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198.
11. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, et al (2020). First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020 Feb 17;58(0):E009. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0009.
12. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al.(2020). Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.

- JAMA Pediatr. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.0878
13. Erdevi Ö., Çetinkaya M., Baş A.Y., Narlı, N., Duman, N., Vural, M., & Koç, E. (2020). The Turkish Neonatal Society proposal for the management of COVID-19 in the neonatal intensive care unit. *Turk Pediatri Ars.* 55(2): 86–92.
14. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü.(2020).COVID-19 (SARS CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi- Bilim Kurulu Çalışması.ANKARA, 13.04.2020. www.saglik.gov.tr.
15. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan W.M., W. M., ... & Moore, Z. (2010). Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 303:1517-1525.
16. Liang H., Acharya G.(2020). Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: what clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 00: 1-4, doi: 10.1111/aogs.13836.
17. Poon LC, Yang H, Kapur A, et al (2020). Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int J Gynaecol Obstet.* doi.org/10.1002/ijgo.13156.
18. Dong L, Tian J, He S, et al (2020). Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA,* March, 26,2020. Doi:10.1001/jama.4621.
19. Wang J, Qi H, Bao L, et al (2020). A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *Lancet Child Adolesc Health.*, 4(4): 258-259.
20. Zhu H, Wang L, Fang C, et al (2020). Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr,* 9(1):51-60. doi:10.21037/tp.2020.02.06.
21. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al (2020). Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* March 26, doi:10.1001/jamapediatrics.0878.
22. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Liang T (ed), Zhejiang University School of Medicine, 2020, China.

Anestezi Uygulamalarında Kişisel Koruyucu Ekipmanlar ve Peroperatif Yönetim

Öğr. Gör. Dr. Volkan Baytaş, Öğr. Gör. Onat Bermede,
Prof. Dr. Neslihan Alkış

Bölüm

19

1. KİŞİSEL KORUYUCU EKİPMANLAR

Kişisel koruyucu ekipman (KKE) mevcut COVID-19 salgınında son derece önemli bir yer teşkil etmektedir. Sağlık çalışanlarının bu savaşın en ön cephesinde savaşıyor olması, hasta yoğunluğu nedeniyle sistem dahilindeki her çalışana ihtiyaç duyulması bu personelin korunmasını birinci öncelik haline getirmiştir.

COVID-19 bulaşı, esas olarak temas ve yerçekimi nedeniyle hastadan yaklaşık bir metre uzağa gidebilen, nispeten büyük solunum partiküllerinin damlacık yoluyla iletiminden kaynaklanır. Hastanın solunması veya bazı havayolu girişimlerinin solunum aerosollerini üretmesi ile hava yoluyla da bulaşabilir. Bu aerosoller, çok daha uzun mesafeler kat edebilen ve havada daha uzun süre kalabilen partiküller içerir, ancak enfektif potansiyelleri belirsizdir. Temas, damlacık ve hava yoluyla bulaşma, enfekte hastalarda hava yolu girişimleri (öz. entübasyon, bronkoskopi) sırasında çok daha dikkatli olunmasını gerektirir. Kişisel koruyucu ekipman, personeli ve diğer hastaları COVID-19 çapraz enfeksiyonundan koruyan sistemin önemli bir bileşeni olmasına rağmen sadece bir parçasıdır. Uygun kullanım viral bulaşma riskini önemli ölçüde azaltır. Uluslararası kuruluşların önerileri genel olarak tutarlı olmakla birlikte bu ekipmanların sahada doğru kullanımı maalesef aynı tutarlılıkta değildir. Kullanıcıların yetersiz bilgi düzeyi ve tüm dünyada yaşanan malzeme üretiminin ve stokunun belirsizliği bu sıkıntıda önemli rol oynamaktadır.

Hava yoluyla bulaş ihtimali, aerosol yayılımına neden olan girişimlerde, yüksek filtrasyon özelliğine sahip maske kullanımını gerektirir. Hem maliyet hem stok yetersizliği düşünüldüğünde bu özellikli ürünler aerosol üreten prosedürler için ayrılmalıdır. Başlık kullanımı, maske tipi ve ekipmanın yeniden kullanım potansiyeli de dahil olmak üzere kişisel koruyucu ekipmanın bazı detayları etrafında belirsizlik devam etmektedir.

Artan deneyim, virüse maruz kalma ile semptomların gelişimi arasında 5 gün veya daha uzun bir inkübasyon süresi olabileceğini, aynı zamanda hastaların önemli bir oranının da asemptomatik olduğunu göstermiştir. Laboratuvar testlerinin duyarlılığı ve örnek alım tekniklerindeki eksiklikler de sonuçları etkileyen faktörler arasındadır. Tüm bu nedenlerle peroperatif dönemde enfeksiyonu kesin olarak belirlemek mümkün değildir. Sonuç olarak, tüm anestezi ekibinin, aerosol üreten hava yolu girişimleri sırasında prosedürlere uygun KKE kullanması gerekmektedir. Amerikan Anestezistler Derneği, Anestezi Hasta Güvenliği Vakfı, Amerikan Anesteziyoloji Asistanları Akademisi ve Amerikan Hemşire Anestezistler Derneği, yayınladıkları ortak bildiride, yakın hasta teması ve hava yolu enstrümantasyonu ihtiyacı nedeniyle, kişisel koruyucu ekipman ile ilgili politikaların geliştirilmesinde anestezi profesyonellerinin güvenliğinin oldukça önemli olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Tüm işlemler aynı riske sahip olmamakla birlikte maske ventilasyonu ve entübasyon yüksek riskli işlemler arasında geçmektedir. Öksürmeyi ve pozitif basınçlı ventilasyonu engelleyen tekniklerin

yanında solunum yolu sekresyonları ile temas etmemek riski azaltmasına rağmen havayolu yönetimi sırasında odadaki tüm personelin KKE kullanılması tavsiye edilmektedir. Supraglottik havayolu araçlarının aerosol yayılımına neden olduğu bazı kaynaklarda yer almamasına rağmen pandemi sırasında kullanımı mecbur kalmadıkça önerilmemektedir. Mecbur kalındığı takdirde kaçağı azaltmak adına uygulama sırasında mutlak ısı ve nem değişim filtresi (HMEF) kullanımı (kullanılan araca takılmadan önce yerleştirilmelidir), kafın iyice şişirilmesi ve düşük basınçlı ventilasyon riski azaltacaktır. İşlem sırasında mutlaka KKE kullanılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa Hastalık Kontrol Merkezi, Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin de içinde bulunduğu birçok organizasyon kullanılması gereken ekipmanın yüksek filtrasyonlu maske, gözlük, uzun kollu suya dirençli önlük/tulum ve çift kat eldivenden oluşması gerektiğini bildirmiştir.

1.1. Maskeler

COVID-19 pandemisi sırasında en çok tartışılan konulardan biri maske kullanımı olmuştur. Sadece sağlık çalışanları arasında değil, halk tarafından da kullanımı salgının ilk zamanlarında netleşmemiştir. Mevcut bilgiler temizlik önlemlerinin yanında pandemi kontrolünde bir hayli önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Maskeler, cerrahi maskeler ve solunum maskeleri olarak iki grupta incelenebilir. Solunum maskeleri ekspiryum valvine sahip olmalarına göre ventilli ve ventilsiz olmak üzere iki tiptir.

1.1.1. Cerrahi maskeler

Özellikle üç katlı cerrahi maskeler (Resim 1) cerrahi işlemler sırasında sağlık çalışanları tarafından kullanılır. Kullanıcıdan çok karşısındakileri korumak amaçlıdır. Hasta tarafından kullanıldığı takdirde büyük solunumsal damlacıkların yayılımını engelleyerek karşısındakileri hem damlacığa hem de temas ile bulaşa karşı korur. Tek kullanımlık olarak tasarlanan cerrahi maskelerin kullanım süresi kaynaklara göre farklılık göstermekle birlikte 2-4 saattir. Nemlenmesi halinde işlevini yitireceği için mutlaka değiştirilmelidir.

Resim 1. Cerrahi maske ve solunum maskesi (N95)



1.1.2. Solunum maskeleri (N95, FFP2 ve FFP 3)

Her ne kadar salgın sırasında halk tarafından da kullanıldığı gözlemlense de esas olarak riskli girişimleri gerçekleştiren ve aynı ortamı paylaşan sağlık personeli tarafından kullanılması gereken maskelerdir (Resim 1). İnspiryum sırasında kapanıp, ekspiryum sırasında açılan bir valve sahip olan –bu nedenle hastalar tarafından kesinlikle kullanılmaması gereken– “ventilli” tipinin yanında herhangi bir valf içermeyen “ventilsiz” tipleri de vardır. Ortamda bulunan partikül, bakteri veya virüslerin en az %95’ini tutma özelliğine sahiptirler. Filtrasyon polipropilen mikrofiber ve elektrostatik yükün kombinasyonu ile meydana gelir. N, R ve P harfleri yağa karşı artan direnci göstermekle birlikte ardındaki sayılar (95, 99, 100) test şartlarında filtre edilen minimum partikül oranını gösterir (Tablo 1). Testler yüksek hava akışı ve yüksek penetrasyona sahip aerosoller ile oluşturulan en kötü senaryolarda yapıldığı için ameliyathane ve yoğun bakım koşullarındaki filtrasyon bundan daha yüksektir. Bu performans için maskenin yüze tamamen oturmasına ve hiçbir kaçak olmamasına dikkat edilmelidir. Normal şartlarda 8 saate kadar kullanılabileceği bildirilmektedir.

Pandemi sırasında meydana gelen yoğun ihtiyaç nedeniyle solunum maskelerinin sterilize edilip yeniden kullanılabilmesi için birtakım yöntemler denenmektedir. Virüsün canlı kaldığı süreler hesaplanarak kuru bir ortamda bekletme, fırında 30 dakika boyunca 70 dereceye maruz bırakma, ultraviyole ışın ile sterilizasyon veya hidrojen

peroksit sterilizasyonu gibi yöntemler olmakla birlikte şu ana kadar önerilen kesin bir yöntem bulunmamaktadır. Bunlar arasında öne çıkan ve

FDA tarafından da önerilen yöntem hidrojen peroksit sterilizasyonu olmaktadır.

Tablo 1. Cerrahi maske ve solunum maskelerinin uluslararası standartları

Maske tipi	Standart	Filtrasyon Etkinliği		
Cerrahi Maske	Çin YY0469	3.0 mikron: >%95 0.1 mikron: > %30		
	USA ASTM F2100	Level 1	Level 2	Level 3
		3.0 mikron: >%95 0.1 mikron: >%95	3.0 mikron: >%98 0.1 mikron: >%98	3.0 mikron: >%98 0.1 mikron: >%98
	Avrupa EN14683	Tip I	Tip II	Tip III
		3.0 mikron: >%95 0.1 mikron: YOK	3.0 mikron: >%98 0.1 mikron: YOK	3.0 mikron: >%98 0.1 mikron: YOK
Solunum Maskesi	USA NIOSH (42CFR84) ÇİN GB2626	N95 / KN95	N9 / KN99	N100 / KN100
		0.3 mikron: >%95 0.1 mikron: >%95	0.3 mikron: >%99 0.1 mikron: >%98	0.3 mikron: >%99.7 0.1 mikron: >%98
	Avrupa EN 149:2001	FFP1	FFP2	FFP3
		0.3 mikron: >%80	0.3 mikron: >%94	0.3 mikron: >%95

1.2. Kişisel Koruyucu Ekipmanın Giyilmesi ve Çıkarılması

COVID-19'un bulaşma potansiyeli, salgının tüm dünyayı etkisi altına almış olması tüm gözlerin KKE stoklarına çevrilmesine neden olmuştur. Üretimin ihtiyacı karşılayamıyor olması, mevcut ekipmanın son derece verimli kullanılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu nedenle uygun giyme ve çıkarma ile özellikle solunum maskelerinin tekrar tekrar kullanımı mümkün olmaktadır.

Doğru KKE'nın doğru şekilde kullanılması çok önemlidir (Resim 2-3). Birden fazla giyme-çıkarma yöntemi kabul edilebilir. Sağlık kurumunun şartlarına göre bir yöntem oluşturulabilir ancak etkin kullanım için eğitim ve uygulama çok önemlidir. Ekipmanın giyilmesi ve çıkarılması sırasında başka bir personelin kontrol listesi ile süreci dikkatle izlemesi yanlış uygulamaların önüne geçecektir.

Resim 2. KKE uygulaması



Resim 3. COVID-19 pozitif hasta için hazırlık



Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından verilen örneğe bakılacak olursa:

- Uygun KKE'ler belirlenir ve hazırlanır.
- Dezenfektan ile el temizlenir.
- İzolasyon önlüğü/tulumu giyilir.
- Solunum maskesi (N95, FFP2/3) ağız ve burun kapanacak şekilde takılır.
- Gözlük veya siper takılır.
- Eldiven giyilmeden önce el hijyeni sağlanır. Eldiven önlük/tulumun bileklerini sarmalıdır.
- Hasta odasına girilebilir.

Ekipmanın çıkarılması için de birçok örnek olabileceği gibi CDC örneği aşağıdaki şekildedir:

- i. Eldivenleri çıkarın (Ellerin kontamine olmamasına dikkat edilmelidir.)
- ii. Önlük/tulumu çıkarın ve hiçbir yere değdirmen atın.
- iii. Hasta odasından çıkılabilir.
- iv. El hijyeni sağlanır.
- v. Gözlük veya siper çıkarılır.
- vi. Solunum maskesi çıkarılır. (Maskenin ön tarafına kesinlikle dokunulmamalıdır.)
- vii. Maske çıkarıldıktan sonra tekrar el hijyeni sağlanır.

2. PEROPERATİF YÖNETİM

2.1. Acil Cerrahiler İçin Hasta Hazırlığı

Hastalar servisten gelirken hastaya tıbbi maske takılmalıdır. Acil cerrahi gereken hastalar primer triyajdan geçmiş olmalıdır. İkinci triyaj operasyona alınmadan önce anestezi uzmanları tarafından yapılmalıdır ve şunları içermelidir: anamnez, ateş ölçülmesi, ayrıntılı fizik muayene, akciğer filminin ve gerekli durumlarda toraks tomografilerinin incelenmesi. COVID-19 dışlanan hastalara normal cerrahi prosedür uygulanmalıdır. Anestezi ve cerrahi girişim COVID-19 hastalığının seyrini olumsuz etkileyebilir. Hastada COVID-19 tanısı veya şüphesi varsa acil olmayan cerrahiler iptal edilmeli ya da ertelenmelidir. COVID-19 pozitif veya olası vakalarda acil cerrahiler için hastalar direkt ameliyathane odasına alınmalı ve mümkünse COVID-19 için ayrılmış spesifik ameliyathanelerde ameliyat edilmelidir. COVID-19 için ayrılmış bir ameliyathane yoksa veya hastanın COVID-19 olduğu öğrenilirse hasta çıktıktan sonra rutin temizlik yapılmalı ve varsa temaslı takibi yapılmalıdır.

2.2. COVID-19 Şüphesi ya da Tanısı Olan Hastalarda Anestezi Yönetimi

2.2.1. Preoperatif Hazırlık

Ameliyathanedeki tüm hazırlıklar tamamlandıktan sonra hasta kabul edilmelidir. Odaya girecek sağlık personeli belirlenmeli ve sadece bu kişiler odaya girmelidir. Her hastada ayrı solunum devresi kullanılmalı ve bu solunum devrelerinin inspiratuar

ve ekspiratuar bağlantılarına filtre yerleştirilmelidir. COVID-19'lu hastalar için ayrılmış ameliyathane ve preoperatif alan negatif basınç sistemleri ile havalandırılmalıdır ve negatif basınç seviyesi kontrol edilmelidir. Negatif basınç sistemlerinin bulunmadığı hastanelerde pozitif basınç sistemleri ve klimalar kapatılmalıdır. COVID-19'lu bir hastanın operasyona alınması durumunda enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinden konuyla ilgili belirlenmiş olan uzman, anestezi ekibi ile görüşmelidir.

Ameliyathanenin kapısı operasyon süresince kapalı olmalı ve içeri giriş çıkışlar minimumda tutulmalıdır. Operasyon odasına sadece doğrudan bakım sağlayacak kişilerin girmesine izin verilmelidir. Gereksiz hareketlilik engellenmelidir. Teknik personel tarafından laminar akımın uygunluğu ve yüksek etkili filtrelerin fonksiyonları periyodik olarak kontrol edilmelidir.

COVID-19'lu hastalar için ayrılmış ameliyathanenin anestezi makinesi sadece o odaya ait olmalıdır. Anestezi makinesi, perfüzörler, defibrillatör gibi ameliyathane odasında kullanılan aygıtların üzerinin geniş şeffaf naylon örtülerle kaplanması önerilir. Naylon örtü kullanılsa bile her operasyon sonrası örtü atılmalı ve uygun şekilde dezenfeksiyonlar yapılmalıdır. Operasyon odasındaki anestezi uzmanlarının giymesi gereken kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) standartlara uygun olmalıdır.

- Hastane formalarının üzerine koruyucu tek kullanımlık önlükler / tulumlar / kıyafetler
- N95/FFP2 maske, disposable cerrahi bone, gözlük / yüz koruyucu ekipman-siperlik
- Eldivenler, galoş

Takılar (yüzük, saat vs) çıkarılmalıdır, anahtar, cüzdan, telefon vs dışarıda bırakılmalıdır.

2.2.2. Anesteziye Başlangıç

Öksürük ile bulaş riskini azaltmak amacıyla, COVID-19 şüphesi veya tanısı olan hastalarda entübasyon ile genel anestezi önerilmektedir. Hastaların bireysel durumuna göre diğer anestezi yöntemleri de tercih edilebilir. Obstetrik sebep ile operasyona alınacak olanlara rejyonal anestezi önerilmektedir. Enfekte anneye cerrahi maske

takılmalıdır. Oksijen desteği gerekiyorsa nazal kanül takılmalı veya maske üzerinden oksijen verilmelidir. Gereksiz ekipman oda dışına çıkarılmalıdır. Gerekli olabilecek anestezi ve acil ilaçları ile diğer malzemeler oda dışında hazırlanıp getirilmelidir. Kirli gereçlerin konacağı uygun büyüklükte tepsiler hazırlanmalıdır. Solunum sistemi filtreleri inspirasyon ve ekspirasyon hattına, ayrıca entübasyon tüpünün hemen sonrasına takılır. Genel anestezi uygulanacak ise hızlı seri indüksiyon önerilmektedir. Maske ile ventilasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Anestezi indüksiyonu odadaki herkesin KKE giydiğinden emin olunduktan sonra başlamalıdır. Preoksijenizasyon sırasında hastanın sekresyonlarından kaçınmak amacıyla hastanın burnunun ve ağzının 2 kat ıslak gazlı bez ile örtülmesi veya yüzü ve yüz çevresini kaplayan naylon örtü ile örtülmesi gerekmektedir. Entübasyon esnasında öksürüğü önlemek için yeterli kas gevşemesi sağlanmalıdır. Maske ventilasyonu minimize edilmeli, krikoid bası uygulanmamalıdır. Eğer mümkünse videolaringoskop veya bronkoskop ile entübasyon önerilmektedir. Eğer entübasyon için direk laringoskopi yapılacaksa öksürmeyi önlemeye ekstra özen gösterilmeli, hastanın yüzüne eğilmeden distal kısmı klemplenmiş tüple entübasyon yapılmalıdır. Kaf şişirildikten sonra klemp kaldırılır ve mümkünse kapnograf ve toraks hareketleri ile tüp yeri doğrulanır.

Solunun devresinin bütünlüğü korunmalıdır. Hattın ayrılması mutlak gerekli ise önce tüp klemplenir. Mümkünse kapalı havayolu aspirator sistemleri kullanılmalıdır. Mümkün değilse aspirasyon uygulamaları minimumda tutulmalıdır.

Kullanım sonrası videolaringoskop kapalı kutu içerisinde muhafaza edilmelidir. Dezenfeksiyonu gerçekleştirecek personel KKE olarak önlük, cerrahi maske, çift eldiven, gözlük/siperlik kullanılmalıdır. Blade kısmı çıkarılarak uygun dezenfektan içerisinde 15 dakika bekletilmelidir. Cihazın kendisi %70 etil alkol veya hızlı yüzey dezenfektanı ile bir gazlı bez ile ıslatılarak 2 kere temizlenmelidir. Gazlı bezle silme işlemi temizden kirliye doğru yapılmalı ve dezenfektanın cihazın üzerine püskürtülmesinden kaçınılmalıdır. Dezenfektanda bekletilen blade çıkarıldıktan sonra

steril su ile yıkanmalıdır. Laringoskopun parçaları kendiliğinden kuruma için temiz bir ortamda bırakıldıktan sonra birleştirilmelidir.

2.2.3. Anestezi Uyanma

Eğer hasta ekstübasyon kriterlerini sağlıyorsa ameliyathanede ekstübe edilmelidir. Mümkünse kapalı sistem aspirasyon kullanılmalıdır. Çıkarılan tüp ve diğer bütün hastaya temas etmiş geri dönüşümsüz malzemeler (maske, tüp, aspirasyon sistemi) uygun atık kutusuna atılmalıdır. Ekstübasyon sırasında sekresyonlara maruziyeti azaltmak için ekstübasyon öncesi iki kat ıslak gazlı bez hastanın burnuna ve ağzına örtülebilir veya maske şeffaf bir naylon örtü altına alınır. Şeffaf örtünün altında sadece konnektör kısmının poşeti delmesi sağlanarak maskenin örtünün altında kaldığı görülerek ekstübasyon gerçekleştirilir. COVID-19'lu hastalar anestezi sonrası derlenme ünitelerine getirilmeden doğrudan izole yoğun bakım ünitesine veya servisteki izole odasına alınmalıdır.

2.2.4. Hasta Transferi

COVID-19'lu hasta cerrahi sonrası stabilse ve yoğun bakım ihtiyacı yoksa doğrudan negatif basınçlı odalara veya izole servis odalarına alınabilir. Transfer sırasında, ekip ameliyathane dışında KKE'leri giymelidir. Transfer sırasında hasta cerrahi maske takmalıdır. Eğer hasta entübe bir şekilde transfer edilecekse endotrakeal tüpe filtre takılarak tek kullanımlık ambu ile transfer edilmelidir. Transport ventilator ile transfer edilecekse endotrakeal tüpe filtre takılarak solunum devresine bağlanmalı ve transfer sonrası solunum devresi atılmalıdır.

2.2.5. Anestezi Cihazının Kullanımı, Korunması, Dekontaminasyonu

Anestezi makinesini potansiyel olarak enfekte olmuş bir hastanın kontaminasyonundan korumak için en iyi strateji solunum devresi ile hastanın havayolu arasına bir viral filtre yerleştirmektir. Nemi korumak için HMEF tercih edilmelidir. Gaz örnekleme hattı filtrenin makine tarafına bağlanmalıdır. Eğer sadece filtre kullanılacaksa nemi korumak için gaz akımını azaltmak (1-2 l/dk veya daha az) gerekmektedir. İkinci filtre ekspiratuar kol ile makine arasına

yerleştirilmelidir. Bu ikinci filtre ilk filtrenin etkinliğini güçlendirecektir. İnspiratuar kola filtre takılması makinenin iç aksamının temiz tutulamayacağı endişesi yoksa gerekli değildir. Solunum devreleri her hastadan sonra değiştirilmelidir.

SARS-CoV-2 virüsünün hastadan makineye geçişini önleyen minimal viral etkinlik bilinmemektedir. Mekanik filtreler elektrostatik filtrelerden daha efektif olup su buharından daha az etkilenmektedirler. %99,99'luk bir viral filtrasyon etkinliği her iki filtrede ve ısı nem değişim filtrelerinde yaygın olarak sağlanabilir ve iyi bir koruma oluşturlar.

Makineler yüksek kaliteli filtrelerle korunduğu ve hasta salgıları ile kontamine olmadığı sürece makinenin iç bileşenleri için herhangi bir temizlik işlemi önerilmemektedir. Tüm hastalar için hastalar arası makine temizlik prosedürleri yüksek kalitede filtre kullanmak şartıyla aynıdır. Solunum devresi, rezervuar balon, hasta maskesi, gaz örneklemme hattı, filtreler atılmalıdır. Makinenin tüm yüzeyi silinmelidir.

2.2.6. Nöroaksiyel Anestezi ve Periferik Sinir Blokları Uygulamaları

Hem nöroaksiyel hem de periferik sinir blokları aerosol üreten prosedürler olarak kabul edilmez. Bu nedenle bir COVID-19 pozitif veya şüpheli pozitif hastaya müdahale edeken temas ve damlacıkla bulaşa karşı önlemler gerekmektedir. Bu önlemler bu prosedürleri gerçekleştiren personel için cerrahi maske, göz koruması, cerrahi önlük ve çift eldiven kullanımını içerir.

N95 (FFP3) maskelerinin veya benzeri hava filtre edici respiratörler kullanılması genellikle gerekli değildir, ancak kapalı bir ortamda pozitif hastayla uzun süreli yakın temas durumunda düşünülebilir.

Tüm hastalar, damlacık yayılımının önlenmesi için cerrahi maske takmalıdır. Nazal kanülden yüksek akımlı oksijenden kaçınılmalı; çünkü bu damlacıkların yayılmasına ve aerosol üretimine neden olabilir. Aerosol riskini azaltmak için oksijen desteği saturasyonun istenen aralıkta olmasını sağlayan minimum akımda tutulmalıdır.

COVID-19 veya olası pozitif hasta için rejyonal anestezi uygulamaları ameliyat odalarında veya

gebeler için doğumhanede yapılmalıdır. Çapraz enfeksiyonlara yol açabileceğinden ötürü, blok odaları veya bekleme bölümü gibi ortak alanların kullanımından kaçınılmalıdır. Rejyonal anestezi uygulamasını en deneyimli kişi yapmalıdır. Kişisel koruyucu ekipmanlar odaya girmeden önce giyilmelidir. Gerekli ekipman ve ilaçlar prosedürden önce hazırlanmalı ve plastik bir torbaya konulmalıdır. Ultrason probu da dahil olmak üzere ultrason ekipmanı, plastik örtüler kullanılarak kontaminasyondan korunmalıdır.

2.2.7. Spinal Anestezi, Epidural Analjezi

Sınırlı kanıt olmasına rağmen, spinal anestezi kullanımı COVID-19 pozitif veya olası hastalar için kontrendike değildir. Olası veya COVID-19 pozitif hastalarda, spinal anestezinin rutin endikasyonları ve kontrendikasyonları geçerlidir. Spinal anestezinin süresini kısaltmak için, kısa etkili ajanların kullanılması veya dozun azaltılması düşünüldüğünde, intraoperatif dönemde genel anesteziye dönmek zorunda kalmamak için, dikkatli planlanmalıdır. Kliniği ciddi olan COVID-19 hastalarında trombositopeni görülebileceğine dair ön kanıtlar olmasından dolayı trombositopeninin ekarte edilmesi önerilir. Rutin asepsi tekniği izlenmelidir. Bir laboratuvar çalışmasında, COVID-19 virüs partiküllerinin, plastik üzerinde, kartondakinden daha uzun süre yaşayabildiğini göstermiştir; eğer mevcutsa, plastik olanlar yerine steril kağıt örtülerin kullanılması düşünülebilir.

COVID-19 ensefaliti geçiren hastalarda, virüsün beyin omurilik sıvısından (BOS) izole edildiği gösterildiği için, lomber ponksiyondan sonra BOS'un serbestçe damlamasına izin vermeyerek kontaminasyonun önlenmesine çalışılmalıdır. Spinal anestezi veya adjuvan opioidlerin doz ayarlaması şu an için önerilmemektedir. Bununla birlikte, sık hasta temasına neden olacak epidural ek bolus doz uygulamaları yerine, epidural infüzyon şeklinde uygulamaya geçmek gerekebilir. COVID-19 pozitif gebenin, nöroaksiyel tekniği takiben hipotansiyona duyarlılığı gözlemlenmemiş olsa da tek bir küçük vaka serisi bildirimi, profilaktik vazopresörler kullanılmadığında aşırı intraoperatif hipotansiyon olabileceğini ifade etmektedir.

2.2.8. Periferik Sinir Bloğu

Hazırlık ve aseptisi, nöroaksiyal prosedür için takip edilen kurallara benzer olmalıdır. Mümkünse, solunum fonksiyonlarını en az etkileyecek blok seçilmelidir. Başka bir deyişle, supraklaviküler brakial pleksus bloğu yerine aksiller veya infraklaviküler brakial pleksus bloğu seçilmeli ve interskalen blok yerine süperior trunkus bloğu veya diğer alternatifler tercih edilmelidir. Oksijen desteği gerektirecek herhangi bir solunum sıkıntısından kaçınmak için işlem öncesi sedasyon dozunun azaltılması gerekebilir. Güvenli bir lokal anestetik dozu (LA) hesaplanmalı ve kullanılmalıdır; lokal anestetik sistemik toksisitesi (LAST) riskini azaltmak için bloklar ultrason rehberliğinde yapılmalıdır. Perinöral adjuvanların kar-zarar dengesi, olası immünosupresyon (deksametazon), sedasyon, bradikardi ve hipotansiyon (klonidin ve deksmedetomidin), ilaç hataları ve ilaç kontaminasyonu risklerine göre gözetilmelidir. Perinöral kateter yerleştirme ve devamında kullanımı kararı her vakada ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Sürekli kateter teknikleri

yoğun emek ve kaynak gerektirse de ve sık sık hasta temasına neden olsa da, rejyonal anestezinin opioid bağımsız analjezi etkisi solunum morbiditesi olan bir hasta için yararlı olabilir. Bu nedenle, yatan hastalarda perinöral kateter kullanımına, hasta ihtiyaçlarına ve mevcut kaynaklara göre karar verilmelidir. Ayaktan hastalar için perinöral kateter kullanımıysa halen kesin talimatlara bağlıdır. Benzer şekilde, analjezik amaçlı uygulanacak periferik sinir bloklarının ve fasyal plan bloklarının risk-yarar durumu da hasta bazlı değerlendirilmelidir. Blok genel anestezi altında yapılacaksa ve hastaya yeniden pozisyon vermek gerekiyorsa, trakeal tüpün ayrılma veya yerinden çıkması riskleri vardır. Bu nedenle, eğer uygunsa, pozisyon değişikliği yapmayı gerektiren (örn., erektör spina plan bloğu) yerine, pozisyon değişikliği gerektirmeyen bir blok (örneğin TAP blokları) seçilmesi daha uygun olabilir. Genel olarak, sistemik analjezi gibi alternatif uygulamalarla yeterli analjezi sağlanabiliyorsa, ilave analjezik blok prosedürlerinden kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

Public Health England. COVID-19: infection prevention and control guidance. Retrieved from: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection-prevention-and-controlguidance#mobile-healthcare-equipment>.

World Health Organisation. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Retrieved from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al (2020). Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 13 March.

<https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033217>

Cook TM (2020). Personal protective equipment during the COVID-19 pandemic – a narrative review. *Anaesthesia*, Epub 4 April. doi.org/10.1111/anae.15071

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine* DOI: 10.1007/s00134-020-06022-5 <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19>

European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings – Third update. 31 March 2020. ECDC: Stockholm; 2020.

Jeffrey Felman. FAQ on Anesthesia Machine Use, Protection And Decontamination During The COVID-19 Pandemic. Retrieved from: <https://www.apsf.org/faq-on-anesthesia-machine-use->

[protection-and-decontamination-during-the-covid-19-pandemic/](https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033217)

Wilkes AR (2002). Measuring the filtration performance of breathing system filters using sodium chloride particles. *Anaesthesia*, 57(2), 162–168.

Wilkes AR (2010). Heat and moisture exchangers and breathing system filters: their use in anaesthesia and intensive care. Part 1 – history, principles and efficiency. *Anaesthesia*, 66(1), 31–39.

Sprung CL, Zimmerman JL, Christian MD, et al (2010) Recommendations for intensive care unit and hospital preparations for an influenza epidemic or mass disaster: summary report of the European Society of Intensive Care Medicine's Task Force for intensive care unit triage during an influenza epidemic or mass disaster. *Intensive Care Medicine* 36(3), 428–443.

Uppal V, Sondekoppam RV, Lobo CA, et al (2020). Practice Recommendations on Neuroaxial Anesthesia and Peripheral Nerve

- Blocks during the COVID-19 Pandemic. Retrieved from: <https://www.asra.com/page/2905/practice-recommendations-on-neuraxial-anesthesia-and-peripheral-nerve-blocks-dur>
- World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory diseases in health care. Geneva: WHO; 2014.
- Tran K, Cimon K, Severn M, et al (2012). Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS One*, 7:e35797. doi: 10.1371/journal.pone.0035797
- Wax RS, Christian MD (2020). Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-ncov) patients. *Can J Anaesth*, Feb 12. doi: 10.1007/s12630-020-01591-x.
- Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP). Interim considerations for obstetrical anesthesia care related to COVID19. Updated March 18, 2020. Retrieved from: <https://soap.org/education/provider-education/expert-summaries/interim-considerations-for-obstetric-anesthesia-care-related-to-covid19/>
- Lippi G, Plebani M, Henry BM (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (covid-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*, 13:145-8. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022.
- Uppal V, McKeen DM (2017). Strategies for prevention of spinal-associated hypotension during cesarean delivery: Are we paying attention? *Can J Anaesth*, 64:991-6. doi: 10.1007/s12630-017-0930-0.
- T.C Sağlık Bakanlığı Acil Anestezi Yönetimi Kılavuzu. Retrieved from: <https://www.tard.org.tr/haberler/1529>.

Anestezi Uygulamalarında Havayolu Yönetimi

Öğr. Gör. Süheyla Karadağ Erkoç, Öğr. Gör. Sevcan Büyük,
Prof. Dr. Ali Abbas Yılmaz

COVID-19 esas olarak damlacık yolu ile çok kolaylıkla bulaşmaktadır. Başta trakeal entübasyon olmak üzere, trakeostomi, non-invaziv ventilasyon ve maske ventilasyonu gibi aerosol saçan işlemler damlacıkla doğrudan temas riskini arttırdığından havayolu yönetimini yapan kişi için bulaş olasılığını artırır. Dolayısı ile en yüksek risk grubu doğrudan havayolu girişimi uygulayan sağlık çalışanları olmaktadır. Bu nedenle havayolu yönetimi sırasında ciddi önlemler alınmalıdır. Bu konuda bugüne kadar pek çok kaynaktan bilgi gelmekle birlikte bu bilgiler diğer COVID-19 yayınları gibi kontrollü çalışmalardan çok özellikle erken dönemde süreç ile baş etmesi gereken Çin, İtalya, İngiltere veya Fransa gibi merkezlerden gelen klinik tecrübe bildirimlerine dayanmaktadır. Dolayısı ile bu metin içinde de önerilen havayolu yönetimi süreci ve bu süreçte kullanılan araçlar sahada uygulanan klinik deneyimlere dayanmaktadır ve herhangi bir yöntem veya aracı öne çıkarmayı amaçlamamaktadır.

1. TEMEL KURALLAR

- Öncelikle ekip güvenliği sağlanmalıdır. Kişisel koruyucu ekipman, hava kaynaklı/damlacık/temas izolasyon önlemleri sağlayacak şekilde giyinme ve çıkarma protokollerine uygun kullanılmalıdır. Self-kontaminasyondan kaçınmak için özen gösterilmelidir. Kişisel koruyucu ekipman (KKE) olarak;
 - FFP3/ N95 Maske
 - Göz koruma için gözlük / siperlik
 - Uzun kollu sıvı geçirmez önlük
 - Çift eldiven
 - Ayakkabıları tam kapatacak şekilde uzun bot tipi galoş kullanılmalıdır.
- Girişimin nasıl yapılacağı önceden planlanmalı ve tüm ekip planı biliyor olmalıdır.
- Uygulayıcı alışık olmadığı havayolu ekipmanını kullanmaktan kaçınmalıdır.
- Girişim; ekipteki en tecrübeli kişi tarafından, hızlı seri prosedür ile uygulanmalı, girişim tekrarından kaçınılmalıdır.
- Odadaki kişi sayısı minimum olmalıdır (en optimal sayıda kişi ile entübasyon için entübe edecek bir kişi, onu asiste edecek bir kişi, ilaç uygulayıp monitörü takip edecek bir kişi).

- Mümkünse işlem negatif basınçlı bir odada kapılar kapalı iken yapılmalıdır.
- Girişim sırasında ihtiyaç duyulacak ekipmanların ve ilaçların odada olduğundan emin olunmalı, kapı dışında tecrübeli bir yardımcı gerekli durumda ileri girişimsel teknik, ek malzeme ve ilaç desteği için hazır beklemelidir.

2. ENDOTRAKEAL ENTÜBASYONA HAZIRLIK

COVID-19 pozitif hastaların kliniklerde yoğun bakım ihtiyacı açısından da sürekli değerlendirilmesi çok önemlidir. Komorbiditesi olan hastalar hızla kötüleşebilir bu nedenle mutlaka yakın takip edilip yoğun bakım ekibi/entübasyon ekibi erken uyarılmalıdır. Solunumu kötüleşen hastada non-invaziv yöntemler (CPAP, BIPAP, HFNO) oksijenasyonu düzelterek invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını ertelese de SARS epidemisinde öğrenildiği üzere bu işlemler sırasında çok miktarda damlacık saçılımı/yayılımı olacaktır. Hastalığın bulaşmasını engellemek için entübasyon kararının erken alınması ve mümkünse elektif koşullarda yapılması gerekir. Acil entübasyondan kaçınmak entübasyon ekibine havayolu değerlendirilmesi,

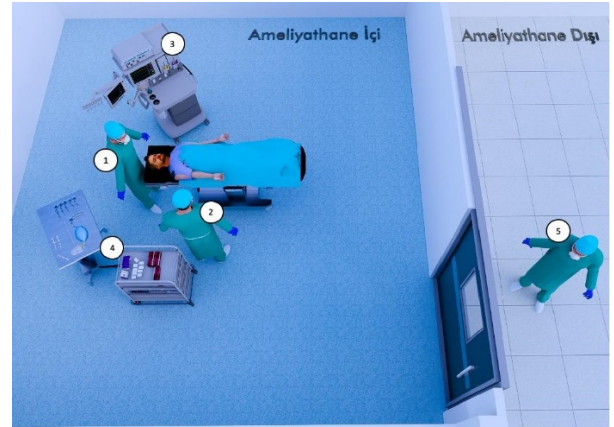
entübasyon planının yapılması ve KKE giyilmesi için fırsat sağlar. Böylelikle başarısız entübasyon olasılığı ve bulaş riski azalır.

Ameliyathane dışı entübasyonlar için bir entübasyon aracı/çantası hazır bulundurulmalıdır. Bu araçta olması gerekenler Tablo 1'de özetlenmiştir. Her kullanımdan önce mutlaka çanta içeriği Tablo 1'de olduğu gibi bir kontrol listesi ile kontrol edilmeli, eksikler tamamlanmadan entübasyon işlemine başlanmamalıdır.

Elektif şartlarda entübasyon için planlanmış ameliyathaneler, yoğun bakım odaları gibi yerler içinde benzer kontrol listeleri kullanılmalıdır. Bu odaların yerleşimi optimize edilmeli, içerde olması gereken kişi sayısı da minimize edilerek en az sayıda sağlık çalışanının riskli ortamda olması için gereken tedbirler alınmalıdır. Resim 1 ile şematize edilmiş yerleşim planında olduğu gibi odaya mümkün olan en az sayıda kişinin girmesi gerekir. Ekip liderinin odaya girmeden önce ilaçların, kullanılacak ekipmanın kontrol edilmesini sağlaması ve ekibin tüm üyelerinin planı anladığından emin olması gerekir.

Tablo 1. Havayolu aracı/çantası kontrol listesi

KONTROL LİSTESİ	VAR	YOK
4 X KKE		
İlaçlar (Sedatif - Hipnotik, Kas gevşetici, Efedrin, Atropin, Vazokonstriktör)		
Videolaringoskop, (çalışır durumda)		
Machintosh blade		
Bakterial/ Viral Filtre (ısı nem değiştirici özellikte-HMEF)		
Endotrakeal tüp (6-7-8)		
Klemp		
Enjektör		
Tüp tespiti		
Mouth piece		
Airway (3-4-5)		
Guide / Stile		
Gum elastik buji (Bougie)		
I-Jel (3-4-5) supraglottik havayolu araçları		
ProSeal LMA (3-4-5)		
Kayganlaştırıcı jel		
Trakeal dilatatör, 10 numara bisturi, 6 numara tüp		
Kapnograf		



Resim 1. 1; Entübasyon yapan, 2; anestezi hemşire/teknisyeni, 3; anestezi makinesi, 4; entübasyon gereçleri ve ilaçlar, 5; yardımcı

3. ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON

COVID-19'da en fazla viral yük üst havayolu sekresyonlarında ve balgamdadır. Bu nedenle endotrakeal entübasyon işlemi bulaş için en riskli girişimlerden biridir. Uygulayıcıların maksimum tedbirleri almaları gerekmektedir. Damlacık yolu ile bulaş kadar kontamine yüzeylere maruziyette önemli bir bulaşma yoludur.

Her ne kadar COVID-19'un enfeksiyon riskine dair sistematik derlemeler yoksa da havayolu ilişkili riskleri sıralayacak olursak: 1. endotrakeal entübasyon, 2. acil trakeostomi, 3. non-invaziv ventilasyon (NIV) ve 4. maske ventilasyonu şeklinde sıralanabilir. Bunun yanı sıra aspirasyon, ekspirasyon, kardiyopulmoner resüsitasyon, bronkoskopi, mekanik ventilasyon sırasında solunum devresinin sistemden ayrılması, yüksek ya da düşük akımlı nazal oksijen uygulaması da diğer potansiyel riskli durumlardır.

Şüpheli veya onaylanmış COVID-19 hastaları postoperatif bakım ünitesine veya bekleme alanlarına getirilmeden doğrudan tespit edilmiş ameliyat odasına alınmalı, çalışan maruziyetini en aza indirmek için önceden hazırlanmış olan ve mümkün ise saatte 10-15 kez hava değişimi yapılabilen negatif basınçlı ameliyathane odalarında havayolu yönetimi/entübasyon yapılmalı, hasta ameliyathaneye getirilirken mutlaka hastaya cerrahi maske takılmış olmalıdır.

Her kliniğin kendi organizasyon şemasını ve kılavuzlarını hazırlayıp gereken kontrol listesini, ilaç/ekipman arabasını, eğitimli çalışan listesini ve bu

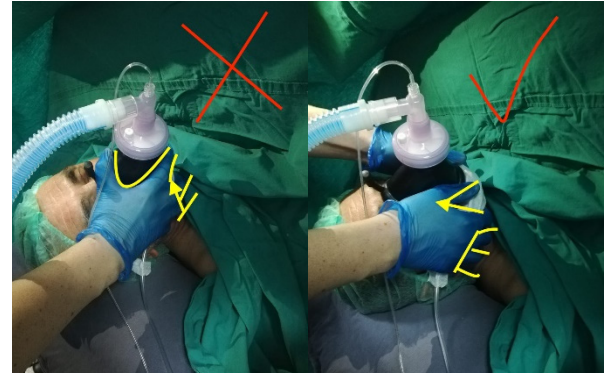
kişilerin güvenliğini sağlayacak KKE'ları hazırlaması gerekir. Eğer bu organizasyonel hazırlık yapılmaz ise acil koşullarda havayolu yönetiminden kaçınmak gerekir. Entübasyonu yapacak kişi deneyimli olmalı, gerektiğinde zor entübasyon, trakeostomi gibi gelişebilecek tüm olası senaryoların üstesinden gelebilecek yetkinlikte olmalıdır.

Entübasyonu yapacak kişi girişimden önce mutlaka Mallampati skoru, ağız açıklığı, obstrüktif uyku apnesi, obezite, boyun hareket kısıtlılığı gibi zor entübasyon kriterlerini değerlendirmelidir. Gerektiğinde kullanılacak entübasyon yöntemi ve alternatif durumlar için stratejiler önceden belirlenmelidir. İşlem yaparken hasta ameliyathane odasına alınmadan tüm hazırlıkların yapılmış olması gerekir. Resim 1'de de şematize edildiği gibi içerde en az sayıda çalışan olmalıdır. Dışarıda ise gerekli olduğunda yardıma koşabilecek hazır bir kişi daha olması idealdir. Tüm bu kişilerin tüm KKE'ları kılavuzlara göre doğru bir şekilde giymiş olması gerekir (Resim 2). KKE giyilmesinde yine bir başka kişi tarafından kullanılacak kontrol listesi de oluşturulması çalışan güvenliği açısından idealdir.



Resim 2. İdeal KKE hazırlığı

1. Ameliyathanede ekip lideri süreci yönetecek deneyimli anestezi uzmanı olmalıdır. KKE'lar nedeni ile (gözlük, siperlik, tulum vs) yapılması gerekenleri ve talimatları açık-anlaşılır ve yüksek seste ifade etmelidir. Gerekirse tulumların veya siperlerin üzerine isimler yazılabilir.
2. Çift eldiven, tek kullanımlık N95 maskesi, tulum/önlük, koruyucu botlar kullanın
3. Anestezi indüksiyonu sırasında trakeal entübasyon öncesinde, sırasında ve sonrasında sürekli dalga formu kapnografisi dahil olmak üzere tam monitörizasyon sağlayın
4. Hava yolu ekipmanı ve kullanılabilecek ilaçların tüm hazırlıklarını odanın dışında yapın
5. Gereksinim yoksa yüz maskesi ile manuel olarak hastayı ventile etmekten kaçınınız. Gerekirse 2 kişi, düşük akış, düşük basınç tekniği kullanın. Kaçağı engellemek için klasik maske tutma yöntemi olan C/E şeklini değil, iki elle V/E şeklini tercih edin VE-kavrama ile 2 kişi, 2 elle balon maske uygulaması yapın (Resim 3).



Resim 3. Maske ventilasyon tekniği

6. Enfekte hastalarda tekrarlayan entübasyon denemelerinden kaçınmak için acele etmeden entübasyonu en deneyimli kişi gerçekleştirmelidir.
7. Zor entübasyon kriterleri yok ise uyanık fiberoptik entübasyondan kaçınınız. Entübasyon başarısını artırmak ve tek seferde aerosol saçılışını engellemek için mutlaka videolaringoskop kullanın.
8. Kapalı devre solunum sistemleri kullanarak 3-5 dakika %100 oksijen ile preoksijenizasyon yapın ve hızlı seri indüksiyon uygulayın.
9. İndüksiyonda kullanılabilecek ilaçlar (tiopental, propofol, rokuronyum, remifentanil, lidokain gibi) hazır bulunmalıdır. Riskli yoğun bakım

hastalarında kardiyovasküler kollapsı önlemek için ketamin 1-2 mg/kg ile roküronyum 1,5 mg/kg kombinasyonunu kullanın.

10. Klinik endikasyon varsa krikoid bası uygulayarak hızlı seri indüksiyon veya modifiye hızlı seri indüksiyon uygulayın. Krikoid bası sadece regürjitasyon olasılığı fazla olan hastalara uygulanmalıdır. Manuel ventilasyon gerekiyorsa küçük tidal hacimlerde çift el tekniği ile uygulayın.
11. Hipotansiyonu yönetebilmek için hazırda bolus ve/veya infüzyon olarak bir vazopressör bulundurulmalı.
12. Trakeal entübasyona başlamadan önce tam nöromüsküler blokajı sağlayın.
13. İşlem sırasında havayoluna uzak mesafeyi korumak için ekranı ayrı olan, entegre olmayan videolaringoskop tercih edilmeli ve stile üzerinde uygun boyda tüp hazır olmalı. Ekranın videolaringoskop veya fleksible endoskop üzerine entegre olmayıp uzak, ayrı ekran olması uygulayıcının hasta ile yakın temasını en aza indirmektedir.
14. Uygulayıcı hangi ekipmanda ve hangi yöntemde daha tecrübeli ise onu kullanmalıdır. Uygulayıcı eğitilmiş olmadığı, yetkin olmadığı yöntemleri denememelidir.
15. Entübasyon öncesi aspiratörler dahil tüm havayolu ekipmanının içeride hazır olduğundan emin olmadan entübasyona başlanmamalıdır.
16. Yüz maskesi ile solunum devresi arasına 0.3 mikron veya daha büyük hava partiküllerinin en az %99,97'sini engelleyen yüksek kaliteli HMEF (ısı ve nem değişim filtresi) filtresi yerleştirildiğinden emin olun (Resim 3).
17. Zor hava yolunu olasılığı için ikinci nesil supraglottik hava yolu cihazlarını (SAD) bulundurun.
18. Uyanık entübasyon öksürerek çok fazla aerosol saçılışına neden olacağından çok özel durumlar dışında önerilmez.
19. Bronş yerleşimini önlemek için kafi kordların 1-2 cm altına geçirin. Kişisel koruyucu ekipman giyerek pozisyonu doğrulamak zordur.

Kontaminasyon riskini artıracak olaylar ve bunlardan korunma yolları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Aerosol saçılımı için risk faktörleri ve korunma yolları

Öksürük	Preoksijenasyonda Yüz Maskesinden Kaçınmak	Pozitif Basıncılı Ventilasyon Sırasında Kaçak
- Hastaya müdahale öncesi KKE giyilecek - Hastanın cerrahi maskesini çıkarır çıkarmaz viral filtreli yüz maskesi uygula - Girişimi yapmadan yeterli kas gevşetici yapıldığından emin olun	- Yüze tam oturan maske kullan - Maske tutma yöntemi V/E olmalı - End-tidal oksijen monitorizasyonu ile yeterli düzey takip edilmeli	2. jenerasyon laringeal maske kullanıldıysa uygun büyüklükte ve kafi yeterli şişirilmiş olmalı - Balon maske ventilasyonundan kaçınılmalı - Endotrakeal tüp yerleşimi ETCO₂ monitorizasyonu ile kontrol edilmeli - Mümkün olan en düşük basınçta ventilasyon yapılmalı

4. ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON SONRASI

1. Entübasyon sonrası laringoskopu hemen kılıfa koyun (çift eldiven tekniği ile 1.kat eldivenin dışına sarılabilir).
2. Kullanılan bütün havayolu ekipmanlarını, çift kilitli plastik kaplara koyun. Tek kullanımlık ekipmanı kullanımdan sonra güvenli bir şekilde atın. Yeniden kullanılabilir ekipmanı tamamen ve üreticinin talimatları ile dekontamine edin.
3. Ventilasyona başlamadan önce hava yolunu kapatmak için trakeal tüp kafını şişirin. Derinliği not edin ve kaydedin.
4. Sürekli dalga formu kapnografisi ile trakeal entübasyonu doğrulayın.
5. Başarısız bir trakeal entübasyonda alternatif planı uygulamaya koyun.
6. Solunum devresinin tüpten ayrılmasına özen gösterin; ayırma zorunluluğu varsa önce tüpü klempleyin sonra viral filtrenin ventilatör tarafından ayırın. Entübasyon ile havayolu güvenliği sağlanmış hasta solunum devresi tüpten ayrılmadıkça ve kapalı devre aspirasyon sistemi kullanıldığında damlacık bulaşma riski çok azalmaktadır.

7. Zor entübasyon ile karşılaşıldığında bu durumu mutlaka vardiyalar arasında devredin.
8. Odadan çıktıktan sonra KKE takımının kurallara uygun bir şekilde atıldığından emin olun.
9. Trakeal entübasyondan 20 dakika sonra (veya son aerosol üretme prosedürü) odayı temizleyin
10. Koruyucu ekipmanları çıkardıktan sonra, elleri yıkamadan yüzünüze ve saçınıza dokunmaktan kaçının.

5. MEKANİK VENTİLASYON

COVID-19'lu hastalarda en sık görülen ciddi komplikasyon, oksijen ve ventilasyon tedavileri gerektiren akut hipoksemik solunum yetmezliği veya akut solunum sıkıntısı sendromudur (ARDS). Elektif ameliyatlar çoğunlukla iptal edilir, bununla birlikte COVID-19 tanısı almış veya şüphelenilen hastalarda acil ameliyatlar uygulanmaktadır. Bu ameliyatların bir kısmı endotrakeal entübasyon ile genel anestezi altında yapıldığı için mekanik ventilasyon uygulamasına ameliyathanede başlanır veya daha önceden başlanan uygulamaya devam edilir. Özellikle ARDS gelişmiş hastalarda mekanik ventilasyon uygulaması sırasında ventilatörle ilişkili akciğer hasarı gelişmesi, mevcut akciğer hasarını daha da artırabilir. Bu nedenle bu süreçte hem kontaminasyon riski en aza indirilmeye çalışılmalı hem de akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejileri uygulanmalıdır. Bu amaçla;

1. Tüp ve devre bağlantısını mümkün olduğunca az sayıda ve sürede kesin.
2. Varsa kapalı aspirasyon sistemi kullanın.
3. Endotrakeal tüpün pozisyonunun değiştirilmesi gibi devre bağlantısının kesilmesi gereken durumunda kas gevşemesini sağlayın, ventilatörü beklemeye alın ve endotrakeal tüpü klempleyin.
4. Mekanik ventilasyona, devre tekrar bağlandıktan sonra başlayın.
5. ARDS gelişmiş hastalarda ventilatörün ayrılması kontaminasyon riskinin yanı sıra PEEP kaybına ve atelektaziye neden olacağı için daha dikkatli olun.

6. Mekanik ventilasyon sırasında modların birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. MV ayarlarını;
 - Tahmini vücut ağırlığına göre tidal hacim ≤ 6 mL/kg (hiperkapnik hastalarda 8-9mL/kg)
 - Solunum hızı ≤ 35 soluk / dk
 - Plato basıncı ≤ 30 cm H₂O
 - Pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) ≥ 8 -10 cm H₂O olacak şekilde yapın.

6. EKSTÜBASYON

Ameliyathanede uygun damlacık önlemleri veya dekontaminasyon işlemleri uygulanmadığında birçok alan virüs için rezervuar görevi görür. KKE'nın yetersizliği, yanlış kullanımı ve kötü el hijyeni sağlık çalışanlarına bulaşmaya yol açabilecek önemli faktörlerdir. Ayrıca perioperatif süreçte entübasyonda olduğu gibi ekstübasyon sırasında damlacıklar, sekresyonlar veya vücut sıvılarıyla doğrudan (işlem sırasında aerosolizasyon) veya dolaylı (kontamine yüzeylerden göz, burun ve / veya ağıza bulaşma) temas riskinin artması sağlık çalışanlarının maruziyetini artırır. Bu nedenle, maruziyeti azaltmak için tüm hastalarda ekstübasyon işlemi sırasında kişisel koruyucu ekipmanın doğru kullanımı ve el hijyeninin korunması gereklidir. Ekstübasyon sırasında N95 maskeler, gözlükler ve yüz siperleri, tek kullanımlık saç boneleri, ayaklar için kılıflar, sıvı geçirmez uzun kollu önlükler, koruyucu tulumlar maruz kalma riski olan sağlık personeli tarafından giyilmelidir (Resim 2). KKE giyinmeden önce ve çıkarmadan sonra el hijyeni gereklidir. Sık sık el yıkama, çapraz enfeksiyona karşı korunmada en önemli hijyen önlemidir ve aktif olarak yapılmalıdır. Ekstübasyon sırasında iletişim ve planlarda hızlı değişiklik yapma yeteneği KKE kullanımı nedeniyle engellenebilir. Bu nedenle, anestezi ekibinin olası komplikasyonları önceden tartışarak ekstübasyondan önce belirli roller planlaması önemlidir. Bunlara ek olarak kontaminasyon riskini azaltmak için perioperatif süreçte birçok önlem planlanarak uygulanmalıdır.

7. EKSTÜBASYON ÖNCESİNDE

1. COVID-19 tanısı olan veya olası pozitif hastalarda perioperatif yayılımı azaltmaya yardımcı olmak için nazal povidon ve oral

klorheksidin uygulaması ile hasta dekolonizasyonu önerilmektedir.

2. Dekolonizasyon işlemi sırasında hastanın hapsirme ve/veya öksürmesi ile ilgili önemli endişe varsa veya acil cerrahi uygulanacaksa, dekolonizasyonu hasta indüksiyonundan ve stabilizasyonundan sonra yapın.
3. Genel anesteziyenin sonra ekstübasyon planlanıyorsa, kusma ve buna bağlı viral yayılma riskini azaltmak için prosedürün sonunda profilaktik olarak antiemetikleri uygulayın.
4. Lidokain (1-1,5mg/kg), deksmedetomidin (0,4mcg/kg/saat) ve remifentanil (1-4 microg/ml hedef organ konsantrasyonu) gibi ilaçların infüzyonu öksürük riskini ve ekstübasyon sırasında ajitasyonu azaltır.
5. Nöromusküler bloğun kaldırılmasında sugammadex kullanın.

8. EKSTÜBASYON SIRASINDA

1. Ekstübasyonu ideal olarak varsa negatif basınç odasında uygulayın.
2. Ekstübasyonu iki personel ile yapın. Gereksiz maruziyet riskini azaltmak için anesteziist olmayan personel ameliyat odasından ayrılmalıdır.
3. KKE giyerken yüz siperlikli maske takın ve çift eldiven giyin.
4. Ekstübasyon sırasında ve ekstübasyondan sonra en az 30 dakika boyunca odaya giren diğer sağlık çalışanları da KEE giyinmelidir.
5. Yüz maskesi ile solunum devresi arasına 0,3 mikron veya daha büyük hava partiküllerinin en az %99,97'sini engelleyen bir HMEF yerleştirin (Resim 3).
6. Hasta düzenli soluyana ve ekstübasyon sonrası öksürük azalınca kadar iki elle maske tutarak kaçağı önleyin.
7. Orofaringeal aspirasyon öksürüğe neden olarak aerosol oluşturabileceğinden dikkatle yapılmalıdır.
8. Ekstübasyondan sırasında doğrudan ve dolaylı maruziyeti en aza indirmek için;
 - Hastanın yüzü üzerine yerleştirilen saydam plastik bir örtü veya kutu
 - Ekstübasyon önce hastanın burnunu ve ağzını örtmek için iki katlı ıslak gazlı bez

- “Tüp Üzerinde Maske” tekniği ile ikinci bir hava yolu filtresi kullanılabilir.

9. Plastik örtü veya kutu üzerinde sekresyonların toplanması nedeniyle self- kontaminasyon riski artabileceği için dikkatli olun.
10. Ekstübasyon sırasında ventilatörü ve taze gaz akışını kapatarak veya düşük gaz akışı sağlayarak pozitif hava yolu basıncı uygulamasından kaçının.
11. Ekstübasyondan sonra yüz maskesine ihtiyaç kalmadığında, hastaya cerrahi veya N 95 maske takın.
12. Gerektiğinde maske altına yerleştirilen nazal kanül aracılığı ile düşük akımlı (<5 L/dak) oksijen desteği uygulayın.
13. Laringospazm gelişirse, tedavide farmakolojik ajanların erken kullanımını düşünün, pozitif basınçlı ventilasyondan kaçının veya azaltın.
14. Öksürük olasılığı nedeni ile hava yolu değişim kateteri kullanımı göreceli olarak kontrendikedir.
15. Supraglottik hava yolu aracı kullanımı öksürüğü en aza indirmek için ekstübasyona bir köprü olarak düşünülebilir. Ancak ikinci bir hava yolu prosedürü hem maruziyet riskini hem de uygulamadan sonra zor hava yolu olasılığı riskini artırır. Bu nedenle ilk seçenek olarak değerlendirmeyin.
16. Ekstübasyondan sonra pozitif hava yolu basınç desteği gerektiren apne oluşursa, küçük tidal volümlerle pozitif basıncı en aza indirmeye çalışarak iki el tekniği ile balon valf maske ventilasyonu uygulayın
17. Kontamine ekipmanları hareket mesafesinin kısa olmasını sağlayarak atın (Resim 3).

9. HASTA TRANSFERİ

Tanısı olan veya şüpheli bir COVID-19 hastası postoperatif bakım ünitesine alınmamalıdır. Hasta ameliyattan sonra stabilse ve yoğun bakım ünitesine kabul kriterlerini karşılamıyorsa, ameliyathanede ekstübe edildikten ve derlendikten sonra direkt negatif basınçlı odaya veya izolasyon odasına transfer edilmelidir. Transferden sorumlu sağlık çalışanları damlacık ve temas önlemlerini almak için yeterli zaman ayırmalı ve transfer

öncesinde planlama yapılmalıdır. Bu önlemler arasında;

1. Ekstübe olan hastalara transfer sırasında cerrahi maske veya N95 maske takın.
2. Entübe hastaları ameliyathanedeki ventilatörden ayırırken gaz akışını kapatın ve endotrakeal tüpü klempleyin.
3. Entübe hastalarda balon-valf-maske cihazı ile endotrakeal tüp arasına havadaki 0,3 mikron veya daha büyük partiküllerin en az %99,97'sinin tutulduğu bir HMEF yerleştirin.
4. Transfer sırasında hastayla veya kontamine ekipmanla doğrudan temas beklenmediği sürece rutin olarak önlük ve eldiven giymeyin.
5. Hasta veya kontamine ekipmanla doğrudan temasın olacağı durumlarda ise ekibin bir üyesi CDC COVID-19 klavuzuna uygun olarak KKE giyinsin ve ekibin önlük ve eldiven giymeyen

diğer bir üyesi çevre ile etkileşime girebilmek için eşlik etsin.

6. KEE giyinmeden önce el hijyeni yapın ve çevresel yüzeylerin potansiyel kontaminasyonunu azaltmak için yeni bir önlük ve eldiven giyinin.
7. Kontaminasyonu azaltmak için hastayı tek kullanımlık bir ameliyat örtüsü ile örtün.
8. Enfeksiyon olasılığını en aza indirmek için bu hastaları transfer için ayrılmış bir yol ve asansör aracılığıyla hastane içindeki hastalardan ve insanlardan uzak tutularak transfer edin.
9. Hasta ameliyathaneden ayrıldıktan sonra, bir sonraki hastanın alınmasından önce havada taşınan kontaminasyonun giderilmesi için mümkün olduğunca fazla zaman bırakın. Süre, belirli bir odada veya alanda saatlik hava değişimi miktarına bağlıdır.

KAYNAKLAR

Tran K, Cimon K, Severn M, et al (2012). Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS ONE*, 7: e35797

Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, et al (2020). Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *Anaesthesia*, 10.1111/anae.15054. doi:10.1111/anae.15054

Wax RS, Christian MD (2020). Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients [published online ahead of print, 2020 Feb 12]. *Can J Anaesth*, 1–9. doi:10.1007/s12630-020-01591-x

Zucco L, Levy N, Ketchandji D, et al. Recommendations for Airway Management in a Patient with Suspected Coronavirus (2019-nCoV) infection. Anesthesia Patient Safety Foundation. Retrieved from: <https://www.apsf.org/wp-content/uploads/news-updates/2020/apsf-coronavirus-airway-management-infographic.pdf>

Kim HJ, Ko JS, Kim TY (2020). Recommendations for anesthesia in patients suspected of COVID-19 Coronavirus infection. *Korean J Anesthesiol*, 73(2):89–91. doi:10.4097/kja.20110

Peng PWH, Ho PL, Hota SS (2020). Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *Br J Anaesth*, S0007-0912(20)30098-2. doi:10.1016/j.bja.2020.02.008

Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, et al (2020). The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *Anaesthesia*, 10.1111/anae.15049. doi:10.1111/anae.15049

Ti LK, Ang LS, Foong TW, et al (2020). What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance [published online ahead of print, 2020 Mar 6]. *Can J Anaesth*, 1–3. doi:10.1007/s12630-020-01617-4

Brewster DJ, Chrimes NC, Do TBT, et al (2020). Consensus statement:

Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *MJA - Preprint only - Version 2*, updated 1 April 2020. Retrieved from: <https://www.mja.com.au/journal/2020/consensus-statement-safe-airway-society-principles-airway-management-and-tracheal>

Munoz-Price LS, Bowdle A, Johnston BL, et al (2019). Infection prevention in the operating room anesthesia work area. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 40(1):1-17. doi:10.1017/ice.2018.303

Kamming D, Gardam M, Chung F (2003). Anaesthesia and SARS. *Br J Anaesth*, 90(6):715-718. doi:10.1093/bja/aeg173

Chen X, Liu Y, Gong Y, et al (2020). Chinese Society of Anesthesiology, Chinese Association of Anesthesiologists. Perioperative Management of Patients Infected with the Novel Coronavirus: Recommendation from the Joint Task Force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists. *Anesthesiology*, Mar 26. doi:10.1097/aln.0000000000003301

Loftus RW, Dexter F, Parra MC, et al (2020). Importance of oral and nasal decontamination for patients

- undergoing anesthetics during the COVID-19 era. *Anesth Analg*, Apr 3. doi: 10.1213/ane.0000000000004854
- Dexter F, Parra MC, Brown JR, et al (2020). Perioperative COVID-19 Defense: An Evidence-Based Approach for Optimization of Infection Control and Operating Room Management. *Anesth Analg*, Mar 26. doi: 10.1213/ane.0000000000004829
- Yang SS, Wang NN, Postonogova T, et al (2020). Intravenous lidocaine to prevent postoperative airway complications in adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, Mar;124(3):314-323. doi: 10.1016/j.bja.2019.11.033.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings. Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html> (accessed 14 March 2020) [update]
- Tung A, Fergusson N, Ng N, et al (2020). Medications to reduce emergence coughing after general anaesthesia with tracheal intubation: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Anaesth*, published on Feb 22, doi:10.1016/j.bja.2019.12.041
- Zhou F, Yu T, Du R, et al (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- D'Silva DF, McCulloch TJ, Lim JS, et al (2020). Extubation of patients with COVID-19. *Br J Anaesth*, published on Apr 9 <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.03.016>.
- Lingzhong M, Haibo Q, Li W, et al (2020). Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*, doi: <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003300>
- Coccolini F, Perrone G, Chiarugi M, et al (2020). Surgery in COVID-19 patients: operational directives *World J Emerg Surg*, 15: 25. doi: 10.1186/s13017-020-00307-2
- American Society of Anesthesiologists. COVID-19. Information for Health Care Professionals COVID-19 Town Hall Webinars. Retrived from: <https://www.asahq.org/about-asa/governance-and-committees/asa-committees/committee-on-occupational-health/coronavirus>

COVID-19 Salgınında Acil Servis Organizasyonu ve Triaaj

Öğr. Gör. Ahmet Burak Oğuz, Prof. Dr. Onur Polat

COVID-19'a yönelik acil tıp yaklaşımı, enfeksiyon riski altındaki hastaları belirlemeye ve izole etmeye, erken multidisipliner yaklaşıma ve kritik hastaların hayati fonksiyonlarını stabillemeye odaklanmaktadır. Bununla birlikte acil tıp, çeşitli hasta popülasyonunun acil durum yönetimi ile ilgilenen bir branş olarak hizmet vermektedir. Bu nedenle acil tıp hekimleri sadece COVID-19 vakalarının ilk değerlendirmesi ve koordinasyonuna öncülük etmekle kalmazlar, aynı zamanda diğer tıbbi acillerin tedavi ve yönetimini de devam ettirirler. COVID-19 pandemisinin yönetimi sırasında diğer acil tıbbi müdahale gerektirecek hastaların da uygun şekilde yönetilebilmesi açısından acil servis organizasyonunun yeniden yapılandırılması önem kazanmaktadır.

1. ACİL SERVİS YAPILANDIRILMASI

Acil servise COVID-19 ile ilgili semptomlar ile başvuran hastalar bulaş riskinin azaltılması amacıyla diğer hastalardan ayrılmalı ve bu hastalara cerrahi yüz maskesi verilerek takmaları sağlanmalıdır. İdeal olarak COVID-19 şüpheli stabil hastalar acil servis dışında konumlandırılmış bir ön-triaaj alanında tanınmalı ve sonrasında ayrı bir alana alınmalıdır. Acil servis; kontamine alan, muhtemel kontamine olmuş alan ve temiz alan olmak üzere üç alana ayrılmalıdır. Bu alanlar arasında tampon bölgeler oluşturulmalıdır. Alanların ayrılmasında amaç hem hastalar arası bulaşı engellemek hem de sağlık çalışanlarına bulaş riskini en aza indirmektir. Alanlar arasında geçiş mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Tüm alanlara, çalışanların rahatça görebileceği şekilde tasarlanmış olan kişisel koruyucu ekipmanların nasıl kullanılacağına dair talimatlar asılmalıdır.

1.1. Triaaj

Acil servisin girişinde ve gözle görülür bir işaret ile gösterilen bağımsız bir ünite olarak ön-triaaj alanı kurulmalıdır (Şekil 1). Bu ön-triaaj alanında pandemik ve non-pandemik hastaların ayrımı yapılarak yukarıda bahsedilen alanlara alınması

sağlanmalıdır. Ön-triaaj alanında kişisel koruyucu ekipmanı (önlük, tıbbi maske, gözlük ve yüz koruyucu) uygun şekilde giyinmiş bir sağlık personeli tarafından ön-triaaj yapılır.

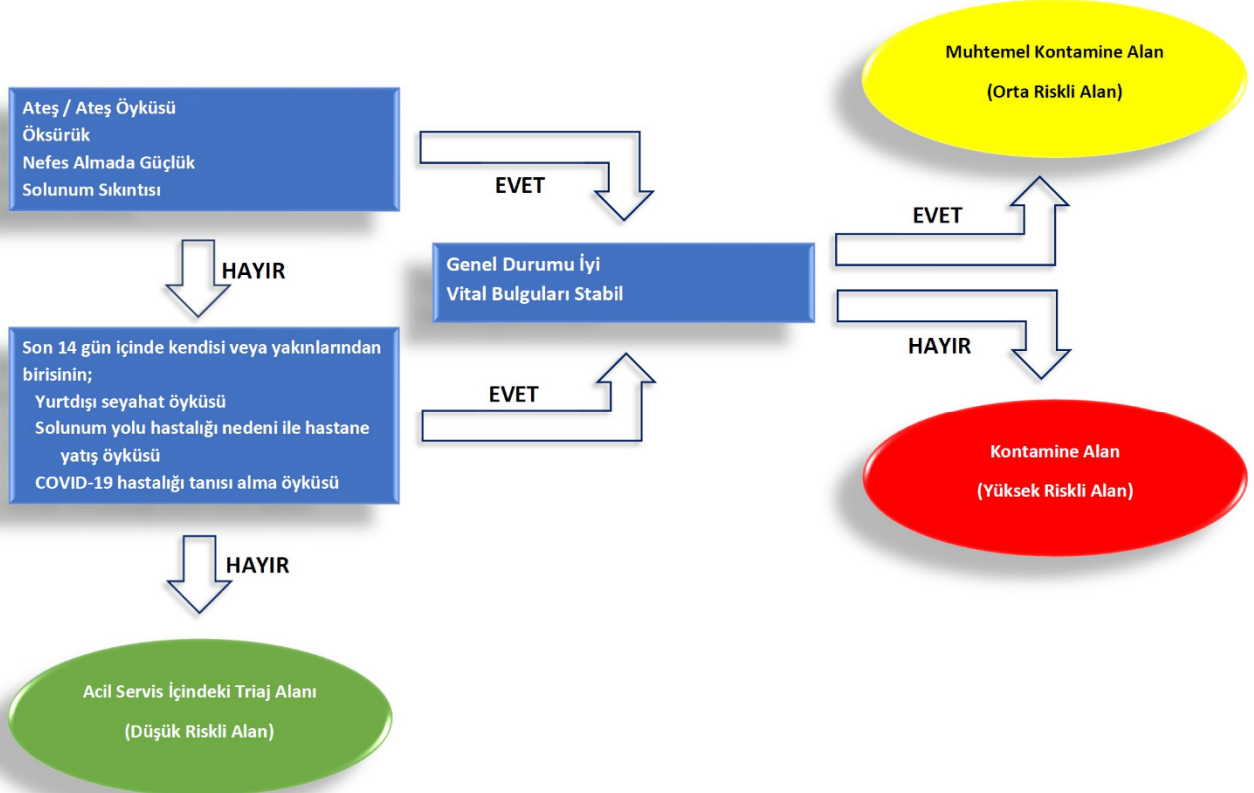
Hastalardan ateş/ateş öyküsü (37,3 °C), öksürük, nefes almakta güçlük/solunum sıkıntısı sorgulanır. Bu semptom veya bulgulardan herhangi birisi hastada mevcutsa hastaya cerrahi maske takılarak COVID-19 için ayrılmış olan kontamine alana yönlendirilir (Şekil 2).

Bu semptom veya bulguları mevcut olmayan hastalarda son 14 gün içinde kendisi veya ev halkından birinin yurtdışı seyahat öyküsü, son 14 gün içinde yakınlarından birinin solunum yolu hastalığı nedeni ile hastaneye yatış öyküsü ve son 14 gün içinde yakınlarından COVID-19 hastalığı tanısı alma öyküsü sorgulanır. Bu öykülerden herhangi birinin mevcut olması durumunda hastaya cerrahi maske takılarak COVID-19 için ayrılmış olan muhtemel kontamine alana yönlendirilir (Şekil 2).

Bu sorgulamalardan hiçbirine uymayan hastalar COVID-19 açısından düşük riskli olarak kabul edilir ve şikayeti yönünde değerlendirmek üzere acil servis içindeki triaaj alanına yönlendirilir (Şekil 2).



Şekil 1. Acil servis önünde konteynır şeklinde düzenlenmiş ön-triaj alanı



Şekil 2. Ön-triaj sorgulaması ve hastaların yönlendirileceği alanlar

1.2. Temiz Alan (Düşük Riskli Alan)

Acil serviste hasta bakımının yapılmadığı (bilgi işlem, dinlenme odaları vb) ve COVID-19 açısından düşük riskli hastaların takip ve tedavilerinin yapıldığı alandır. Temiz alanda görev yapan sağlık çalışanları ve hastalar bu ortamda bulundukları süre boyunca cerrahi maske kullanmalıdır.

1.3. Muhtemel Kontamine Alan (Orta Riskli Alan)

Genel durumu iyi, vital bulguları stabil olan şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarının takip edildiği alandır. Bu alanda çalışan sağlık personeli bulaş ihtimaline karşı kişisel koruyucu ekipmanını uygun şekilde kullanmalıdır.

1.4. Kontamine Alan (Yüksek Riskli Alan)

Kritik bakımın sağlandığı şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarının takip ve tedavisinin sağlandığı alandır. Prosedüral işlemler ve hastaların semptomları (ciddi öksürük, kusma, ishal vb) nedeni ile bu alanda çalışan sağlık personeli bulaş açısından risklidir. Bu alanda çalışan sağlık personelinin tam güvenli kişisel koruyucu ekipmanını eksiksiz ve uygun şekilde kullanması oldukça önemlidir. Yüksek riskli alana erişim katı bir şekilde sınırlandırılmalıdır. Şüpheli ve tanısı doğrulanmış hastalar yüksek riskli alan içerisindeki farklı ünitelere yerleştirilmelidir. Tanısı netleşmemiş şüpheli hastalar ayrı ayrı odalarda izole edilmelidir. Bu alanda aerosol yayılımına neden olabilecek işlemler uygulanacaksa hastaların negatif basınçlı izole bir odaya alınması gerekmektedir. Negatif basınçlı izole oda mevcut değilse, hasta çift kapısı ve ayrı bir havalandırması olan izole bir odaya alınmalıdır.

1.5. Bekleme Alanları

Acil servislerde aşırı kalabalığı ve buna bağlı olarak gelişecek çapraz enfeksiyonu engelleyebilmek adına bekleme alanlarına sadece hastalar alınmalıdır. Hastaların acil servis kalış süreleri mümkün olduğunca en aza indirilmelidir. COVID-19 açısından şüpheli hastaların ve düşük şüpheli hastaların bekleme alanları ayrılmalıdır. Hastalar bekleme alanlarında da mutlaka cerrahi maske kullanmalıdır.

2. ACİL SERVİS ÇALIŞANLARI

Acil servis çalışanları kendilerini bulaş açısından korumalıdır. Viral yükün azaltılması adına her nöbette acil servisin işleyişini sağlayabilecek minimum sayıda personel çalışmalıdır. Çalışanlar nöbet öncesi, sırası ve sonrasında yapacaklarını önceden planlamalıdır. Kişisel koruyucu ekipmanlar başta olmak üzere gerekli malzemelerin acil servis içerisinde nerede olduğunu ve hangi hastanın hangi alana alınması gerektiği gibi bilgileri önceden edinmelidirler.

2.1. Nöbete Gelirken

Acil servis çalışanları nöbete gelirken yanlarında getirdiği eşya miktarını en aza indirmelidir. Böylece nöbet sonrası dekontamine edilmesi gereken öğe sayısı azalacaktır. Gerekli eşyaların kolayca yıkanabilir veya silinmesi kolay bir çanta ile birlikte getirilmesi önerilmektedir. Çalışanlar sadece telefon, kredi kartı, sürücü belgesi/kimlik, anahtar ve nöbet sonunda değiştirilmesi gereken çorap, iç çamaşırı gibi malzemeleri yanına almalıdır. Ulaşımını araba ile sağlayan personel ev anahtarı, sürücü belgesi gibi nöbet sırasında kullanmayacağı eşyaları mümkünse arabada bırakmalıdır. İdeal olarak işe gelip giderken giyilecek ayrı bir kıyafet belirlenerek sadece bu kıyafetler kullanılmalıdır.

2.2. Nöbet Sırasında

Kontaminasyon olasılığını arttıracak yüzük, kolye, küpe ve saat gibi aksesuarlar nöbet sırasında kullanılmamalıdır. Nöbette çalışılan alana uygun olarak kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır. Kişisel koruyucu ekipmanlar mutlaka uygun sıra ile giyilmeli ve sonrasında uygun sıra ile çıkartılmalıdır. Nöbet sırasında beslenme ve sıvı alımına dikkat edilmelidir. Mümkünse tek elle kolayca tüketilebilen yüksek kalorili düşük hacimli gıdalar olan protein barları veya sıkma kaplarında yoğurt gibi atıştırmalıklar tercih edilebilir.

2.3. Nöbetten Dönerken

Nöbetten ayrılmadan önce kişisel bir dekontaminasyon rutini oluşturulmalı ve her nöbet sonrası bu rutine göre hareket edilmelidir. Öncelikle kişisel koruyucu ekipmanınızı çıkarın ve ellerinizi sabunla yıkayın. Nöbet sırasında yanınızda bulunan

telefon, anahtar kimlik kartı gibi malzemeleri uygun dezenfektan kullanarak temizleyin ardından ellerinizi yeniden sabunla yıkayın. Nöbet kıyafetlerinizi çıkardıktan sonra mümkünse hastanede yıkanması için kirli kutusuna atın. Nöbet kıyafetleriniz için hastanede yıkanma imkanı yoksa kolayca yıkanabilir bir torba içine ağzı sıkıca bağlı olacak şekilde koyun, ardından ellerinizi sabunla yıkayın. Nöbete geliş gidiş sırasında kullandığınız kıyafetleri giydikten sonra ellerinizi bir kez daha sabunla yıkayın. Eve dönüş yolunda dokunduğunuz yüzey sayısını mümkün olduğunca en aza indirmeye çalışın.

Evde kendiniz için bir dekontaminasyon alanı oluşturun ve eve döndüğünüzde bu alanı mutlaka kullanın. Ayakkabılarınızı çıkarın ve uygun dezenfektan ile silin veya üzerine bir sprey aracılığı ile dezenfektan püskürtün. Mümkünse ayakkabılarınızı evin dışında bırakın. Ardından ellerinizi sabunla yıkayın. Eve getirdiğiniz eşyaları (cep telefonu, anahtarlık, kimlik kartı vs) uygun dezenfektan ile silin. Kıyafetlerinizi çıkartarak diğer çamaşırlarınızdan ayrı olacak şekilde en az 60 °C ile yıkayın. Ardından duş alın.

KAYNAKLAR

Chavez S, Long B, Koyfman A, Liang SY (2020). Coronavirus Disease (COVID-19): A primer for emergency physicians. Am J Emerg Med. Epub ahead of print DOI: 10.1016/j.ajem.2020.03.036

Gaeta C, Brennessel R (2020). COVID-19: Emergency Medicine Physician Empowered to Shape Perspectives on This Public Health Crisis. Cureus, 12(4):e7504. DOI: 10.7759/cureus.7504

World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected 2020. Erişim adresi: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Erişim tarihi: 14 Nisan 2020

Cao Y, Li Q, Chen J, Guo X, et al (2020) Hospital Emergency Management Plan During the COVID-19 Epidemic. Acad Emerg Med;27(4):309-11.

American Collage of Emergency Physicians COVID-19 Field Guide. How COVID-19 Moves Within a Hospital. Erişim adresi: <https://www.acep.org/corona/covid-19-field-guide/triage/how-covid-19-moves-within-a-hospital/> Erişim tarihi: 14 Nisan 2020

Liang, T (2020). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Erişim adresi: https://s3-eu-west-2.amazonaws.com/s3.cpgbml.org/Handbook_of_COVID_19_prevention_and_treatment_pdf_-_version_1.pdf Erişim tarihi: 14 Nisan 2020

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Erişim adresi:

https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/dpo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf Erişim tarihi: 18 Nisan 2020

Centers for Disease Control and Prevention. CDC 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) infection control. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>. Erişim tarihi: 14 Nisan 2020

American Collage of Emergency Physicians COVID-19 Field Guide. Preparing for Work. Erişim adresi: <https://www.acep.org/corona/covid-19-field-guide/home-safety/preparing-for-work/> Erişim tarihi: 14 Nisan 2020

American Collage of Emergency Physicians COVID-19 Field Guide. Returning from Work. Erişim adresi: <https://www.acep.org/corona/covid-19-field-guide/home-safety/returning-from-work/> Erişim tarihi: 14 Nisan 2020

Acil Serviste COVID-19 Hastasının Değerlendirilmesi ve Stabil Hasta Yönetimi

Öğr. Gör. Sinan Genç, Öğr. Gör. Serdar Gürler

Bölüm

22

1. ACİL SERVİSTE COVID-19 HASTASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Triaj alanında yapılan ilk değerlendirme sonucunda COVID-19 açısından şüpheli saptanan olguların maske takması sağlanarak acil servislerde bu hastalar için ayrılmış Muhtemel Kontamine Alanda (orta riskli alan) olası vaka tanımlaması için değerlendirilmesi yapılır. Muayene için bekleyen hastaların maskelerini çıkarmamaları ve diğer hastalar ile sosyal mesafeyi (2 metre) korumaları sağlanmalıdır. Bu bölümlerde görevli sağlık çalışanları uygun kişisel koruyucu ekipman kullanımı ile ilgili yönergelere sıkı bir şekilde uymalıdır.

1.1. Anamnez

Hastadan anamnez alırken semptomları, semptomların ne zaman başladığı, çevresinde solunum yolu hastalığı bulunan başka kişilerin varlığı, COVID-19 açısından pozitif saptanan biriyle temas öyküsü, kendisi veya yakın çevresinden birinin yurt dışında bulunma öyküsü sorgulanmalıdır. En sık görülen semptomlar; ateş, öksürük, halsizlik, boğaz ağrısı, iştahsızlık, nefes darlığı, balgam ve kas ağrılarıdır. Bu semptomlar dışında hastalar baş ağrısı, konfüzyon, burun akıntısı, hemoptizi, bulantı, kusma, ishal, koku ve tat duyusunda azalma şikâyetleri ile başvurabilir.

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı şiddetli hastalık, çoğunlukla ileri yaştaki veya altta yatan komorbid hastalığı olan yetişkinlerde görülürken herhangi bir yaştaki sağlıklı kişilerde de ortaya çıkabilir. Ciddi hastalık ve mortalite ile ilişkili komorbid hastalıklar

arasında; kardiyovasküler hastalıklar, Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalığı ve kanserler yer alır.

1.2. Fizik Muayene

Vital bulgulardan; kalp hızı, kan basıncı, solunum sayısı, ateş ve parmak ucu oksijen saturasyonu ölçülmelidir. Hastanın sistemik muayenesi yapılmalı ve solunum sistemi muayenesinde pnömoni ve komplikasyonlarının bulgularına dikkat edilmelidir. COVID-19 hastalarında çeşitli mekanizmalarla oluşan tromboembolik olaylar ve kanama ile ilgili bozukluklar saptanmıştır. Yapılan sistemik muayenede tromboembolik olayların sık görülebileceği santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve ekstremitelerin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.

Yapılan bu ilk değerlendirme sonucunda genel durumu stabil saptanmayan hastalara gerekli solunum ve dolaşım desteği sağlanarak daha önceden belirlenmiş olan COVID-19 kliniklerine yatışı sağlanır. Bu hastaların yatış veya transfer işlemlerinde uzama veya gecikme olması durumunda acil serviste daha önceden belirlenmiş, hastanın izolasyonunun sağlanabildiği, tek kişilik, kapıların kapalı tutulduğu ve hastanın monitorizasyonun ve takibinin yapılabildiği Kontamine Alanda (Yüksek Riskli Alan) tedavi ve takip işlemlerine başlanmalıdır.

1.3. Laboratuvar

Laboratuvar tetkikleri COVID-19 için spesifik olmamakla birlikte hastalık şiddetini öngörmede ve

komplasyonları göstermede faydalıdır. Tam kan sayımında; lökositöz, lenfopeni, nötrofil sayısında artış, hemoglobin düzeyinde azalma ve trombositopeni görülebilir. Biyokimyasal tetkiklerden; kan glukozu, serum kreatinin, kan üre azotu, sodyum, potasyum, kreatin fosfokinaz, AST, ALT, LDH, total bilirubin, albumin, ferritin ve C- reaktif protein hastalık şiddetini belirlemede ve organ yetmezlikleri ortaya koymada faydalıdır. Prokalsitonin eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlarda yükselebilir. Koagülasyon tetkiklerinden; PT, aPTT ve D-Dimer bakılmalıdır. Kardiyak etkilenmenin göstergesi olan hs-Troponin I ölçümü yoğun bakım ihtiyacı olan hastaları belirlemede faydalıdır.

Arter kan gazı analizi, asit-baz metabolizması bozukluklarını saptamada ve solunum yetmezliği olan hastalarda hipoksemi ve hiperkapniyi ortaya koymada faydalıdır. Doku perfüzyon bozukluğunun bir göstergesi olarak laktat düzeyi, arter kangazı analizinde hızla elde edilebilir.

1.4. Görüntüleme

Akciğer Bilgisayarlı Tomografisinin (BT) tanısıl hatalara yol açabilmesi ve viral bulaşma riski nedeniyle COVID-19 tanısında tarama amaçlı veya ilk basamak tanısıl araç olarak kullanılması önerilmemekle beraber akciğer BT bulguları, klinik gidişatın şüpheli olduğu ve viral testlerin ise sonuçlanmadığı durumlarda acil tıp hekimine yol gösterici olabilir. Akciğer BT, hastaneye yatırılacak veya klinik endikasyonu olan semptomatik hastalarda kullanılmalıdır. Akciğer grafisi veya BT'sinde COVID-19 düşündürecek bulgular saptansa dahi viral testlerin yapılması önerilmektedir.

Genel olarak, COVID-19'da akciğer görüntüleme bulguları spesifik değildir ve influenza, H1N1, SARS ve MERS gibi diğer enfeksiyonlarla örtüşmektedir. Grip mevsiminde İnfluenza prevelansının yüksek olması akciğer BT'sinin özgüllüğünü kısıtlamaktadır.

COVID-19 hastalarının akciğer BT'lerinde viral pnömonilerle uyumlu olarak en sık buzlu cam opasifikasyonları (konsolidasyonların eşlik ettiği veya etmediği) görülür. Akciğer BT bulguları genellikle bilateral, periferik dağılım gösteren ve alt lobları içerecek şekildedir. Daha az sıklıkla

plevral kalınlaşmalar, plevral efüzyon ve lenfadenopatiler görülebilir.

Akciğer BT'sinde anormal bulgular saptanması COVID-19 tanısı için özgül olmadığı gibi normal akciğer BT bulguları olması kişide COVID-19 enfeksiyonu olmadığı anlamına da gelmez. Akciğer BT bulgularının normal olması, hastanın izolasyonu ve klinik olarak endikasyonu olan tedavilerin verilmesi kararında kafa karışıklığına yol açmamalıdır.

1.5. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi COVID-19 şüpheli hastalarda eşlik edebilecek aritmi ve iskemi bulgularını göstermede ve ayırıcı tanıların yapılmasında fayda sağlayabilir. COVID-19 tedavisinde kullanılan Hidroksiklorokin ve Azitromisin potansiyel olarak QT süresinde uzamaya yol açabilir. Bu ilaçlarla tedavi öncesinde ve tedaviye başlangıç sonrasında elektrokardiyografi çekilerek QT süresinin değerlendirilmesi potansiyel olarak ventriküler aritmilere yol açabilen QT süresinde uzamayı saptamada faydalı olabilir.

1.6. Solunum Yolu Viral Örnek Alınması

SARS-CoV-2 RNA, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile tespit edilir. COVID-19 düşünülen hastalardan solunum yolu numuneleri SARS-CoV-2 açısından önceden belirlenmiş olan laboratuvarlarda (Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı ve diğer laboratuvarlar) değerlendirilmelidir.

Solunum yolu örneklerinin alınması aerosol oluşturan bir işlem olması nedeniyle örnek alma işlemi öncesinde uygun kişisel koruyucu ekipman (gözlük/yüz koruyucu siperlik, N95/FFP2 veya üstü maske, önlük, eldiven-iki kat üst üste) kullanımına dikkat edilmelidir. Entübe hastalardan alınacak örnekler için trakeal aspirat (veya bronkoskopik örnekler) tercih edilir. Entübe olmamış hastalarda kombine nazal-orofaringeal sürüntüler alınmalıdır. Hastalardan önce orofaringeal sürüntü sonrasında aynı örnek çubuğu ile nazal örnekler alınmalı ve örnekler her bir hasta için tek bir viral transport besisi yerine konulmalıdır. Örneklerin alınması ve laboratuvara ulaştırılmasında görevli tüm çalışanlar enfeksiyondan korunma ve kontrol yönergelerine uygun şekilde,

örnekleri soğuk zincir kurallarına uyarak, üçlü taşıma sistemi ile laboratuara göndermelidir.

Olası vaka tanımına uyan hastalarda üst solunum yollarından alınan ilk örneklerin test sonuçlarının negatif olması COVID-19 enfeksiyonunu dışlamaz. Her ne kadar yanlış pozitif test sonuçları mümkün olsa da SARS-CoV-2 sonucunun pozitif olması genellikle COVID-19 tanısını doğrular.

Serolojik testler, hali hazırda enfeksiyonu geçiren veya daha önce enfeksiyonu geçirmiş ancak negatif RT-PCR testi olan hastaları tanımlayabilir.

1.7. Risk Değerlendirmesi

COVID-19'a bağlı şiddetli hastalık, çoğunlukla ileri yaştaki veya altta yatan komorbid hastalığı olan yetişkinlerde görülürken herhangi bir yaştaki sağlıklı kişilerde de ortaya çıkabilir. Hasta yönetimini ve tedavileri düzenlemek üzere olası COVID-19 hastalarında yaş, komorbid hastalık ve durumlar, semptom ve bulgular, vital bulguları, laboratuvar ve radyolojik incelemeler göz önünde bulundurularak; hafif hastalık, ciddi hastalık ve kritik hastalık şeklinde bir sınıflandırma yapılabilir. Hastaların çoğunda hafif hastalık tablosu görülür ve bu hasta grubunda pnömoni görülmez veya hafif düzeyde görülebilir. Ciddi hastalık tablosunda solunum güçlüğü, hipoksi ve yaygın akciğer tutulumu saptanabilir. Bu hasta grubunun monitörize edilerek yakın vital bulgu takibi ile izlenmesi gereklidir. Kritik hastalık ise hastaların yaklaşık %5'inde görülür; solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezlikleri şeklinde kendini gösterir. Kritik hasta grubunun erken tanınması; uygun destek tedavilerinin güvenli bir şekilde sağlanmasını, hastanın yoğun bakım ünitesine yatışını veya uygun hastaneye sevkini hızlandırır. Risk değerlendirmesinde enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile birlikte ortak karar verilmelidir. Ciddi hastalık gelişimi riski ve kötü prognoz göstergesi olarak aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

- Yaş (>50 /yıl)
- Solunum güçlüğü, takipne ve hipoksi varlığı
- Komorbid hastalıkları (kardiyovasküler hastalıklar, Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, kanserler, kronik akciğer hastalıkları ve immünsüpresif diğer durumlar)
- Laboratuvar bulguları;
 - Lenfosit sayısı <800/μl

- C- reaktif protein >40 mg/l
- Ferritin >500 ng/ml
- D-dimer >1000 ng/ml

- Radyolojik bulgular (Akciğer grafisi ve/veya akciğer BT'sinde bilateral yaygın pnömoni bulgularının olması)

2. ACİL SERVİSTE STABİL COVID-19 HASTASININ YÖNETİMİ

COVID-19 şüphesi nedeniyle acil servise başvuran ve triajda genel durumu iyi ve vital bulguları stabil saptanan hastalar acil serviste Muhtemel Kontamine Alanda (Orta Riskli Alan) değerlendirilir. Fizik muayene bulguları ve risk faktörleri göz önünde bulundurularak gerekli laboratuvar tetkikleri ve radyolojik incelemeler yapılır. Bu hastalardan görevli sağlık personeli tarafından, gerekli kişisel koruyucu önlemler alınarak RT-PCR için solunum yolu örnekleri alınır. Hastalar acil serviste belirlenmiş olan bekleme alanlarında takip edilir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda hafif hastalık tablosu saptanan hastalar izolasyon önerileriyle eve veya belirlenmiş olan izolasyon merkezlerine gönderilir. Bu hastalara başlanacak tedavilere güncel kılavuzlar ışığında enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile birlikte karar verilmelidir. Evde izlem kararı alınan hastalara; izlem süresi, izlemde uyulması gereken kurallar, kişiler arasında bulaşmayı engelleyici önlemler, kişisel hijyen-solunum hijyeni konusunda bilgiler, klinik kötüleşme bulguları ve hangi durumlarda hastaneye tekrar başvurması gerektiğini içeren bir bilgilendirme formu/broşürü verilmelidir. Hastanın bu bilgilendirme formunu okuması ve RT-PCR sonucuna yatış önerildiği takdirde hastaneye yatışı kabul ettiğine dair onam vermesi gereklidir. Ayaktan izlem kararında hastanın klinik durumu, destek tedavisi ihtiyacı, hastanın kendi izolasyonunu sağlayıp sağlayamayacağı, hasta ve yakınlarının işbirliği gibi faktörler de göz önünde bulundurulur ve bu hastaların hastanede izleminin gerekebileceği akılda tutulmalıdır.

Ciddi veya kritik hastalık tablosu öngörülen hastalar acil serviste özel olarak ayrılmış olan Kontamine Alanlarda (Yüksek Riskli Alan) değerlendirilir. Bu alanda çalışan sağlık personeli uygun kişisel koruyucu önlemlere sıkı şekilde uymalı ve ekip elemanları birbirini kontrol etmelidir. Hastalar;

resusitasyon ihtiyacı, solunum desteği ihtiyacı, diğer destek tedaviler, organ yetmezlik bulguları açısından değerlendirilir. Gerekli kişisel koruyucu önlemleri alınarak hastadan RT-PCR için solunum yolu örnekleri alınır.

Ciddi ve kritik hastalık tablosunda değerlendirilen hastalar yoğun bakım ünitelerinde yatarak tedavi

açısından değerlendirilir. Yoğun bakım ünitelerine yatış kararı, yoğun bakım sorumlu doktoru ile birlikte verilmelidir. Yoğun bakım ünitesinde takip için genel endikasyonlar; resusitasyon ihtiyacı olması, solunum yetmezliği, şok ve organ yetmezlik bulgularının varlığıdır.

KAYNAKLAR

- American College of Radiology. (2020, Mart 11). ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Erişim adresi: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Erişim tarihi: 14 Nisan 2020.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507-513.
- Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, et al (2020). Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association?. *Eur Heart J*, ehaa254, doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*, ciaa330, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
- Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, et al (2020). Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506.
- Liang W, Guan W, Chen R, et al (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*, 21(3), 335-337.
- McIntosh K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/content/s/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention#H3103904400>. Erişim tarihi: 17 Nisan 2020.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi (14 Nisan 2020). Erişim adresi: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/d-epo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. Erişim tarihi: 14 Nisan 2020.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069.
- World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance V 1.2. Erişim adresi: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Erişim tarihi: 20 Nisan 2020.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- Wu Z, McGoogan JM (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239-1242.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*, ciaa344, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395, 1054-1062.

Acil Serviste COVID-19 Kritik Hasta Yönetimi

Öğr. Gör. Ayça Koca, Doç. Dr. Müge Günalp Eneyli

Kritik hastalık, önemli morbidite veya mortalite ile sonuçlanabilecek hayatı tehdit eden bir süreçtir. Kritik hasta, yaşamsal fonksiyonları stabil olmayan veya destek tedavisi altında stabil tutulan genel durumunun kötüleşmesi muhtemel olan hasta grubudur. Bu hasta grubunda hastalığın ciddiyetinin belirlenmesini, fizyolojik değişkenlerdeki sapmaların objektif ölçümünün yapılmasını, dolaşım sistemi ile ilgili bozuklukların fark edilip tedavinin başlanmasını ve tedavinin izlenmesini sağlamak için uygun monitörizasyon teknikleri kullanılmalı bunlarla birlikte hava yolu ve solunumun güvence altına alınması sağlanmalıdır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, COVID-19 saptanan hastaların %5'inde gelişen ağır hipoksemi ve şoku da içine alacak şekilde diğer organ yetmezliklerini kritik vaka olarak tanımlamaktadır. COVID-19 hastalarında konfüzyon, taşikardi (kalp hızı >100/dk), solunum sıkıntısı veya takipne (solunum sayısı >22/dk), oksijen saturasyon düşüklüğü ($SpO_2 < 93$), hipotansiyon (kan basıncı <90/60 mmHg) gibi belirtilerin olması, kritik vaka olarak değerlendirmesini gerektirmektedir. Tablo 1 de yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastaların özellikleri verilmiştir.

Tablo 1: Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar

Dispne ve solunum distresi
Solunum sayısı >30/dk
Pa O ₂ /Fi O ₂ <300
5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < 90$ ve PaO ₂ <70 mmHg
Hipotansiyon (Sistolik kan basıncı <90 mmHg ve ortağan sistolik kan basıncı dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı <65 mmHg)
Taşikardi (Kalp Hızı >100/ dk)
Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
Troponin yüksekliği ve aritmi
Laktat >2 mmol
Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

1. COVID-19 KRİTİK HASTALARI NEREDE TAKİP EDİLMELİ

COVID-19 olası ve kesin vaka olan kritik hastalar kritik bakımın sağlandığı kontamine alanda bulunan (yüksek riskli alan) ve aerosole neden olabilecek prosedürel işlemlerin yapılabileceği negatif basınçlı izole odaya alınmalıdırlar. Negatif basınçlı oda mevcut değilse, hastalar çift kapısı olan ve ayrı havalandırması bulunan izole bir odaya alınmalıdırlar. İşlem sırasında odada bir takım lideri, havayolundan sorumlu bir hekim, havayolu için yardımcı sağlık çalışanı ve bir personel dışında personel olmaması gerekir. Kapının dışında ise gerekli durumlar için bir personel bekletilmelidir (Resim 1). İleri hava yolu yönetimi için işlem öncesi entübasyon kontrol listelerinin oluşturulması gerekmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Entübasyon kontrol listesi

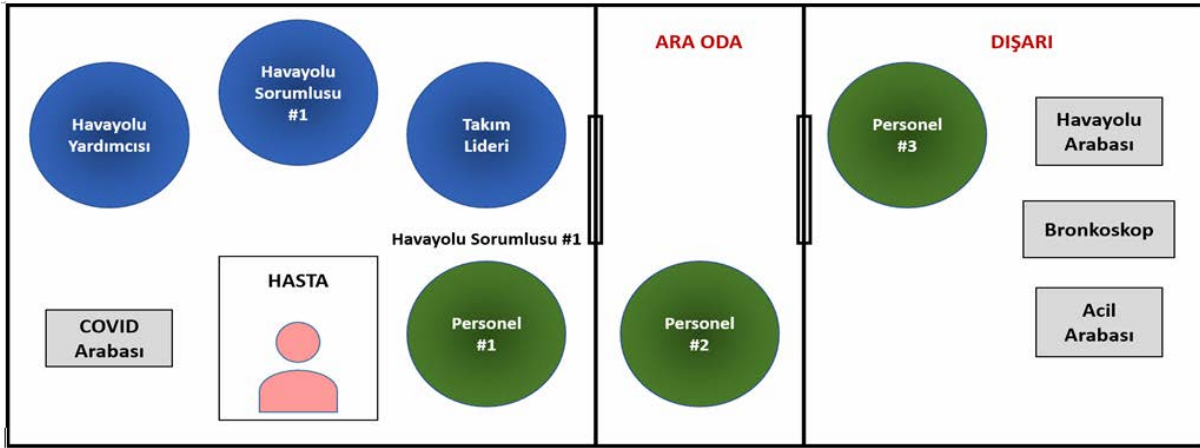
COVID-19 arabası
Videolaringoskop (hastaya uygun blade)
Direkt laringoskop (hastaya uygun blade)
Buji ve stile
10ml şırınga
Tüp bağı
Kayganlaştırıcı
Endotrakeal tüpler (hasta için uygun boyut)
İkinci nesil supraglottik hava yolu (hastaya göre)
Orofaringeal hava yolu ve nazofaringeal hava yolu (hastaya göre)
Cerrahi hava yolu kiti
Geniş çaplı nazogastrik tüp (hasta için uygun boyut)
Kapnometre/Kapnograf (End Tidal CO ₂ ölçümü)
Viral filtre
Kapalı sistem aspirasyon seti

2. COVID-19 KRİTİK HASTALARINDA HAVAYOLU YÖNETİMİ

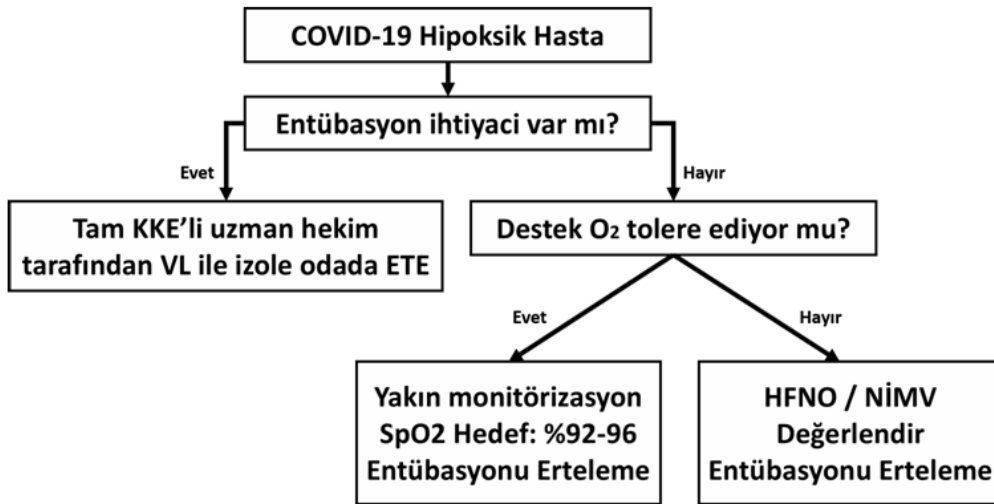
COVID-19'lu hastaların yaklaşık %14'ünün oksijen tedavisi ihtiyacı duyacağı, %5'inin ise yoğun bakım ünitesinde yatış ve mekanik ventilasyon (MV) desteği gerektireceği öngörülmektedir. Genel durumu kötüleşen kritik hastalar non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV), MV ve ekstrakorporeal destek açısından değerlendirilmelidir. Periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) %90'ın altında olan hastalara, oksijen başlanması önerilir, hedeflenen SpO₂ %90-96 arasında olmalıdır.

Azalan riske göre aerolizasyona neden olan havayolu prosedürleri şu şekilde sıralanabilir: 1.

Endotrakeal entübasyon (ETE); 2. Trakeostomi, 3. NİMV, 4. Maske ile ventilasyon. Bunların dışında: trakeal ekstübasyon; kardiyopulmoner resüsitasyon (ETE'den önce); bronkoskopi ve kapalı aspirasyon sistemi kullanmadan yapılan aspirasyon işlemleri de sağlık çalışanları için virüs bulaş riskini artırır. 60 yaş üzerinde olmak, erkek cinsiyet, altta yatan komorbid hastalığın olması (Diabetes mellitus, malignite, immün yetmezlik, hipertansiyon, kronik solunum hastalığı, kardiyovasküler hastalık) mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği için risk faktörleri arasında sıralanmaktadır. Hipoksik COVID-19 hastaya yaklaşım için önerilen algoritma Resim 2 de gösterilmiştir.



Resim 1. İdeal çift kapalı izole işlem odasının yapısı



Resim 2. Hipoksik COVID-19 Hastasına Yaklaşım

KKE: kişisel koruma ekipmanı, ETE: endotrakeal entübasyon, VL: videolarenoskop, SpO₂: Oksijen satürasyonu, HFNO: Yüksek akış nazal oksijen, NİMV: non-invaziv mekanik ventilasyon

Nazal kanül ile verilen düşük akım oksijen ($<5\text{L/dk}$) ile aerolizasyonun nispeten düşük olduğu belirlenmiştir, bunu en aza indirmek için hastanın nazal kanülü üzerine cerrahi maske uygulanması gerekmektedir. Ancak akut hipoksemik solunum yetmezliği olan ve konvansiyonel oksijen tedavisine yanıt vermeyen hastalarda nazal kanül ile yüksek akımlı O_2 (HFNO) kullanılması düşünülebilir. HFNO mevcut değilse ve endotrakeal entübasyon için acil endikasyon yoksa NİMV, solunum yetmezliği açısından yakın izlem ve kısa aralıklarla değerlendirme ile denenebilir. Ancak her iki yöntemin de aerosol yolu ile virüs yayılımını artırması nedeniyle sağlık çalışanlarının maruziyet riski göz önünde bulundurulmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır. HFNO uygulanması kararı verildiyse hastaya cerrahi maske takılması önerilmektedir. Gerek HFNO gerekse NİMV uygulanan hastaların yakın izlemi ve solunumun kötüleşmesi durumunda ise kontrollü erken entübasyon önerilir. Olası veya kesin COVID-19 olgularında, nebül tedavileri aerolizasyon riski nedeniyle önerilmemektedir. Bronkodilatörler ölçülü doz inhalerleri ile uygulanmalıdır. Akut solunum sıkıntısı olan COVID-19 lu hastaların çoğunda entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimi olacaktır. Acil entübasyon aerolizasyon riskini artıracığı için ETE endikasyon eşiği düşük tutulup solunumsal kötüleşmenin erken bulguları yakından takip edilmeli ve elektif olarak yapılması tercih edilmelidir.

Entübasyon endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Saatler içinde hızla kötüleşen hastalar
- Yüksek akım O_2 ($>40\text{L/dk}$) ve FiO_2 ($>0,6$) e rağmen düzelme görülmeyen hastalar
- Hiperkapninin derinleşmesi
- Hemodinamik bozulma

Entübasyon aerolizasyona neden olan işlemler arasında en yüksek riskli işlem olması nedeniyle; ilk geçiş başarısının yüksek olması açısından ekipteki en deneyimli kişi tarafından, hızlı ardışık entübasyon uygulanarak ve tam korumalı kişisel koruyucu ekipman (KKE) ile yapılmalıdır.

COVID-19 olduğundan şüphelenilen hastaların yönetiminde yer alan tüm tıbbi personel, el hijyenine ve tam kişisel koruyucu ekipman

kurallarına uymalıdır. Uzun kollu sıvı geçirmeyen önlük, bone, N95/FFP2 veya FFP3 maske, gözlük, yüz koruyucu siper, çift eldiven kuulanılmalıdır. Bunlara ek olarak ayak koruyucu da kullanılabilir. Standart bir uygulama olarak çift eldiven, entübasyondan sonra çevre ekipmanlara kontaminasyon açısından koruma sağlayabilir ve yayılmayı en aza indirebilir.

Eğer mevcut ise, hastanın baş kısmının üzerine yerleştirilebilen aerosol kutusu kullanılabilir (Resim 3).

Resim 3. Aerosol kutusu ile endotrakeal entübasyon



Aerosol üretmeyen yöntemler ile preoksijenasyon yeterli değilse ve maske uygulaması yapılacaksa supraglottik cihaz kullanımı ekip maruziyetini azaltabilir. Oksijenizasyon için kullanılan her cihaza

(yüz maskesi, solunum devresi, endotrakeal tüp, supraglottik havayolu araçları), ısı ve nem değiştirici filtre (bakteri - virus solunum filtresi) takılmalıdır (Resim 4).

Resim 4. COVID-19 hastalarının oksijenizasyonu sırasında kullanılması gereken filtre ve kapnograf dizilimi



Hızlı ardışık entübasyon sırasında; indüksiyon için ketamin 1-2mg/kg önerilir. Nöromusküler blokaj için 1.2 mg / kg rokuronyum, mümkün olduğunca erken verilmelidir. Bu şekilde, apne süresi ve hastanın öksürme riski en aza indirilmiş olur. Suksinilkolin kullanılıyorsa, doz 1.5 mg/kg olmalıdır. Entübasyon öncesi etki için yeterli dozda paralitik uygulanıldığından emin olunmalıdır.

Hasta ile uygulamayı yapan havayolundan sorumlu hekim arasındaki mesafeyi artırmak amacı ile ideal olarak, videolaringoskop kullanılmalıdır. Endotrakeal tüp yerleştirildikten hemen sonra, kaçakları önlemek için tüpün kafi şişirilmelidir ve balon şişirilmeden ventilasyona başlanmamalıdır. Endotrakeal tüpün yerleşimi, end tidal karbondioksit ölçümü ile doğrulanmalıdır. Hasta entübe edildikten sonra mekanik ventilatördeki solunum devrelerinin inspiratuar ve ekspiratuar bağlantılarına filtre yerleştirilmeli ve kapalı devre ventilatör bağlantısı sağlanmalıdır. Aspirasyon için mutlaka kapalı devre aspirasyon sistemi kullanılması gerekmektedir (Resim 5).

Resim 5. Kapalı devre aspirasyon sisteminin bağlantı özellikleri



Entübasyonun başarısız olması durumunda mutlaka bir yedek planın oluşturulmuş olması gerekir. Entübasyon girişiminin başarısız olması durumunda, laringeal maske geçici bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu koşullar altında, alternatif cerrahi havayolu yöntemlerinden biri olan krikotirotomi yönteminin erken kullanımı düşünülmelidir.

3. COVID-19 KRİTİK HASTALARINDA HEMODİNAMİK DESTEK

Şok bulguları olan yetişkin COVID-19 hastalarının sıvı yanıtılığını değerlendirmek için statik parametreler yerine dinamik parametrelerin, cilt sıcaklığı, kapiller dolum süresi ve/veya serum laktat ölçümünün kullanılması önerilir.

Bu hastaların akut resüsitasyonu için konservatif sıvı tedavisi önerilir. Kolloidler yerine dengeli kristalloidlerin kullanılması tercih edilmelidir. Bu hastalarda ilk basamak vazopressin ajan olarak norepinefrin kullanılması, norepinefrin yoksa ilk sıra olarak vazopressin veya epinefrin kullanımı önerilmektedir. COVID-19'lu ve şoktaki yetişkinlerde, hedef ortalama arteriyel basınca tek başına norepinefrin ile ulaşamıyorsa, ikinci basamak ajan olarak vazopressin eklenmesi önerilir.

Yeterli sıvı resüsitasyonu ve norepinefrine rağmen kardiyak disfonksiyon ve dirençli hipoperfüzyon mevcutsa, norepinefrine dobutamin eklenmesi uygun görülmektedir.

4. COVID-19 KRİTİK HASTALARINDA KARDİYAK ARREST YÖNETİMİ

SARS-CoV-2'nin bulaştırıcılığı nedeniyle tüm kardiyak arrest hastalarının bulaş riski açısından dikkatle değerlendirilmesi ve gerekli müdahalelerin KKE kullanılarak yapılması önerilmektedir.

4.1 Hastane Dışı Kardiyak Arrest

COVID-19 prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, tüm hastane dışı kardiyak arrestlere olası COVID-19 hastası varsayarak yaklaşmak uygun olacaktır. Kardiyak arrestin kısa sürede tanınması fakat bu hastaların yaşam bulgularını ve normal solunumunu kontrol etmek için temel yaşam desteği kılavuzlarında önerilen “dinle ve hisset” (kurtarıcının yanağını ve kulağını hastaya yaklaştırmaması) adımının uygulanmaması önerilmektedir.

Toplumda bulunan kurtarıcıların KKE'ye ulaşımın zor olması nedeniyle; kendisine ve arrest olan kişiye ağız ve burnunu kapatacak şekilde yüz maskesi takmalıdır. Kardiyak arrest tanındıktan

sonra sağlık çalışanları olay yerine gelinceye kadar, sadece göğüs basısı ve otomatik eksternal defibrilatör (OED) ile defibrilasyon yapılması uygun olacaktır. Defibrilasyonun aerosolizasyona neden olmadığı düşünülmektedir bu nedenle, halka açık bir yerde kardiyak arrest olan hastaya, OED kullanılmalıdır.

4.2 Hastane İçi Kardiyak Arrest

COVID-19 olmadığı bilinen ve kardiyak arrest olan hastalara, standart temel ve ileri yaşam desteği uygulanmalıdır. Bununla birlikte, salgın sırasında sosyal mesafe kurallarına uygun olarak resüsitasyon odasında bulunan personel sayısını en aza indirmek gerekmektedir.

COVID-19 olası veya kesin tanı olan hastalar, negatif basınçlı odaya veya çift kapısı olan izole odaya alınmalı ve müdahale edecek olan ekibin içeri girmeden tam KKE kullanması gerekmektedir. Acil entübasyondan kaçınmak ve gerekli koruyucu önlemler alınmaksızın kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) yapılmasını önlemek için akut kötüleşme riski olan hastalar yakından monitörize edilmelidir.

Hastane içinde arrest olan COVID-19 olası ve kesin vakalarda izlenecek algoritma;

1. Hasta yanıt vermiyorsa ve normal olarak nefes almıyorsa öncelikle yardım çağırılmalıdır.
2. Nabız olup olmadığı kontrol edilmeli ancak hastanın solunum kontrolü için kurtarıcının yanağı ve kulağı hastanın yüzüne yaklaştırılmamalıdır.
3. Bir kişi COVID-19 kardiyak arresti çağrısı yapması ve defibrilatör getirmesi için gönderilmelidir.
4. Defibrilatör varsa, hasanın ritmi kontrol edilmeli eğer şoklanabilir bir ritim [ventriküler fibrilasyon (VF) / nabızsız ventriküler taşikardi (nVT)] tespit edilirse, şok uygulanmalıdır.
5. Otomatik Eksternal Defibrilatör (OED) kullanılıyorsa, talimatlar izlenmeli ve cihaz önerirse şok verilmelidir.
6. Aersol yayan işlemler ve göğüs kompresyonlarına tam KKE giyilene kadar başlanmamalıdır.
7. Şoklanabilir bir ritim yoksa ya da ilk şok sonrasında, KKE giyilmesi şartıyla göğüs kompresyonlarına başlanmalıdır (uygun havayolu yönetimi sağlanıncaya kadar).

8. Hastaya henüz takılmadıysa, oksijen maskesi yerleştirilip oksijen verilebilir. Hastaya nazal kanül ile oksijen veriliyorsa hastanın ağız ve burnunu kapatacak şekilde cerrahi maske uygulanmasına dikkat etmelidir.
9. Balon valv kullanımının yaratabileceği aerosolizasyon nedeniyle hastane içinde arrest olan COVID-19 olası veya kesin vakalarda entübasyona öncelik verilmeli, ancak entübasyonun gecikmesi durumunda supraglottik hava yolu ya da balon valv maske kullanılmalıdır.
10. Supraglottik bir hava yolu yerleştirilmişse, göğüs kompresyonu/ventilasyon oranı 30:2 olacak şekilde KPR 'ye devam edilmelidir. Ventilasyonu sağlamak için göğüs basılarına ara verilmesi oluşabilecek hava kaçaklarını en aza indirerek aerosol oluşum riskini engellemektedir.
11. Balon valv maske kullanımı söz konusu ise 30 göğüs kompresyonu/2 solunum olacak şekilde KPR 'ye devam edilebilir. Ancak balon valv maske ile havalandırma sadece deneyimli personel tarafından 2 kişilik bir teknik kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Uygun olmayan bir maske veya zayıf maske tutuşu aerosolizasyona yol açacağı için göğüs basısı yapan kişi, balon valv maske ile ventilasyon yapılırken basıya ara vermelidir.
12. Endotrakeal entübasyon deneyimli havayolu sorumlusu tarafından videolaringoskop ile mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır, böylece balon valv maske ventilasyon süresi en aza indirilmiş olur. Videolaringoskop kullanımı ile hava yolu sorumlusunun hastanın ağızından uzak kalması sağlanır.
13. KPR sırasındaki hava yolu yönetiminde balon valv ile hava yolu araçları (yüz maskesi, supraglottik hava yolu, endotrakeal tüp) arasında viral bir filtre (ısı-nem filtresi veya HEPA filtre) olduğu kontrol edilmelidir.
14. KPR devam ederken tedavi edilebilir geri döndürülebilen kardiyak arrest nedenleri gözden geçirilmelidir (5H-5T).
15. KPR'nin uzaması durumunda, mekanik bir göğüs kompresyon cihazı kullanılması düşünülmelidir.
16. COVID-19 kardiyak arresti durumunda ileri yaşam desteğinde kullanılan ilaçlarda ve dozlarında herhangi bir değişiklik yapılmasına gerek yoktur.
17. KPR sonlandırıldığında, bulaşı önlemek için KKE'lerin güvenli bir şekilde çıkarılması sağlanmalıdır.

Yetişkin hastalarda, ileri kardiyak yaşam desteği algoritması Resim 6'de verilmiştir.

4.3 Kardiyak Arrest Sırasında Entübe Olan COVID-19 Hastaları

Kapalı devre sağlamak ve aerosolizasyonu azaltmak için hastanın HEPA filtreli mekanik ventilatöre bağlı kalması sağlanmalıdır.

Ventilatör ayarlarının asenkron ventilasyona izin verecek şekilde yapılması gerekmektedir

Bunun için, altta sıralanan adımlar takip edilmelidir:

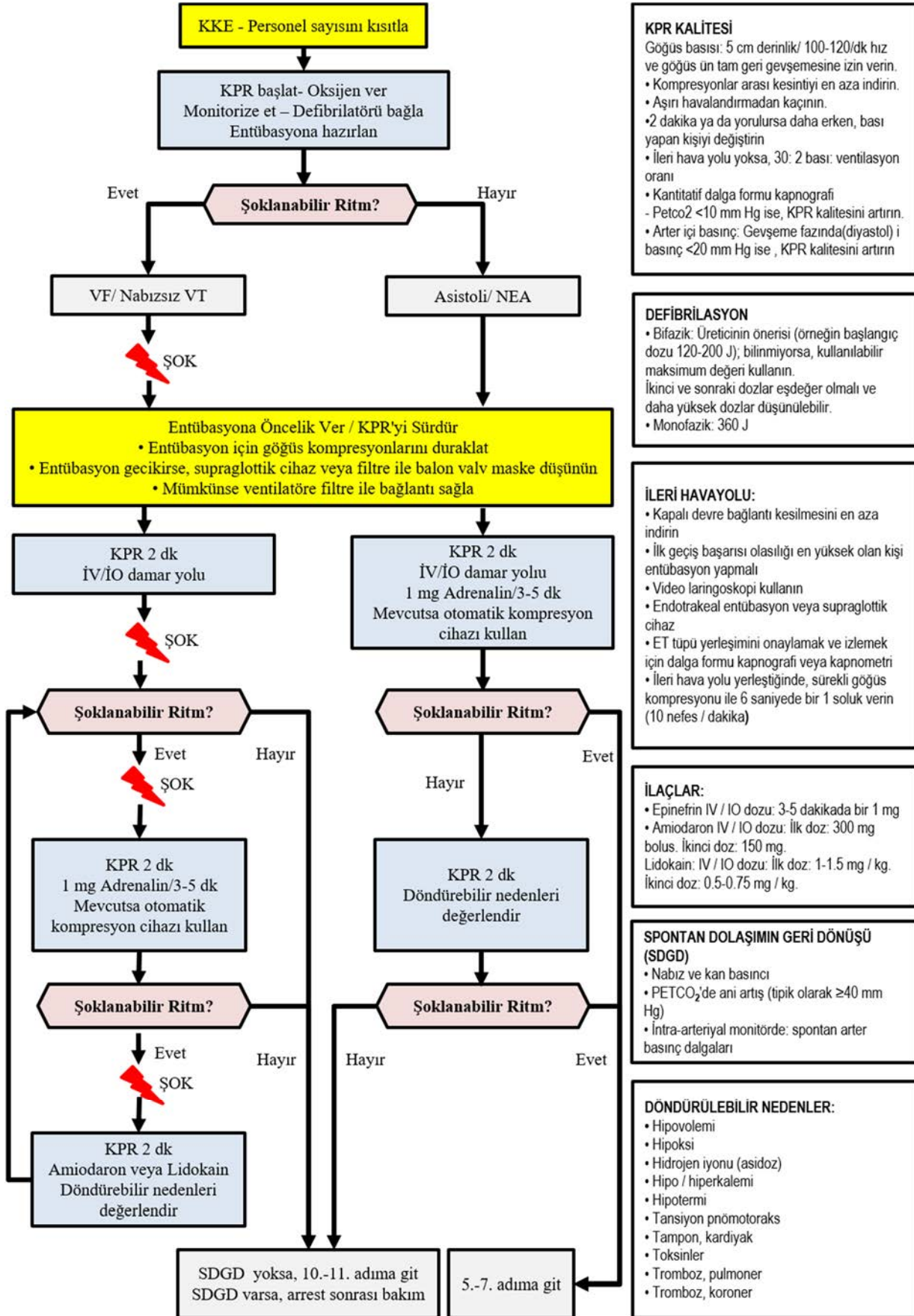
- FiO₂'yi 1.0'a yükseltin.
- Ventilatör modunu Basınç Kontrol Ventilasyon (Asiste Kontrollü Ventilasyon) olarak değiştirin ve yeterli göğüs yükselmesi oluşturmak için basıncı sınırlandırın (ideal vücut ağırlığı için 6 mL / kg hedeflenir).
- Ventilatörün göğüs kompresyonları ile otomatik olarak tetiklenmesini önlemek ve olası hiperventilasyon ve hava kaçışını önlemek için ventilatörün trigger'ını (tetigi) kapalı konuma getirin.
- Solunum hızını yetişkinler için 10 / dk olarak ayarlayın.
- Akciğer volümünü ve venöz dönüşü dengelemek için ekspirasyon sonu pozitif basınç seviyesini değerlendirin.
- Planlanmamış ekstübasyonu önlemek için endotrakeal tüp / trakeostomi ve ventilatör devresi güvenliğini kontrol edin.

Spontan dolaşımın geri dönüşü sağlanırsa, ventilatör ayarlarını hastaların klinik durumuna uygun şekilde ayarlayın.

4.4 Prone Pozisyonunda Arrest Olan COVID-19 Hastaları

Kardiyopulmoner resüsitasyon prone pozisyonunda olan hastalarda etkin olmayabilir, hastaları supin pozisyona güvenli bir şekilde çevirmek ve gerekir. Eğer hasta için defibrilasyon planlanıyorsa, supin pozisyona çevirinceye kadar, defibrilatörün pedleri anterior ve posteriore yerleştirilerek defibrilasyon uygulanabilir.

Resim 6. Yetişkin Hasta ileri Kardiyak Yaşam Desteği Kardiyak Arrest Algoritması



KAYNAKLAR

- AHA. (2020). ACLS Cardiac Arrest Algorithm for Suspected or Confirmed COVID-19 Patients. Retrieved from https://cpr.heart.org/-/media/cpr-files/resources/covid-19-resources-for-cpr-training/english/algorithmaccls_cacovid_200406.pdf?la=en&hash=C8D69AA2B4226798CA5D293CC5A36A5D57697D1C
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222812>. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
- Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, et al (2020). Barrier Enclosure during Endotracheal Intubation. *N Engl J Med.* Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32243118>. doi:10.1056/NEJMc2007589
- Cheung JCH, Ho LT, Cheng JV, et al (2020). Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Resp Med*, 8(4). doi:10.1016/s2213-2600(20)30084-9
- Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, et al. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32221970>. doi:10.1111/anae.15054
- Edelson DP, Sasson C, Chan PS, et al (2020). Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With the Guidelines((R))-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association in Collaboration with the American Academy of Pediatrics, American Association for Respiratory Care, American College of Emergency Physicians, The Society of Critical Care Anesthesiologists, and American Society of Anesthesiologists: Supporting Organizations: American Association of Critical Care Nurses and National EMS Physicians. *Circulation*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32270695>.
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*, 7(1), 4. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32029004>. doi:10.1186/s40779-020-0233-6
- Poston JT, Patel BK, Davis AM. (2020). Management of Critically Ill Adults With COVID-19. *JAMA*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215647>. doi:10.1001/jama.2020.4914
- Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, et al (2018). Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ*, 363, k4169. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355567>. doi:10.1136/bmj.k4169
- Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Wax RS, Christian MD (2020). Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth.* Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32052373>. doi:10.1007/s12630-020-01591-x Wu, Z., &
- McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>. doi:10.1001/jama.2020.2648
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- J. Soar, C.L., BW. Böttiger, P. Carli, K. Couper, CD. Deakin, T.O. T. Djärv,.... Advanced Life Support in Adults. European Resuscitation Council Covid19 Guidelines-section3

Cerrahi Planlama

Öğr. Gör. Şiyar Ersöz, Arş. Gör. Mustafa Anıl Turhan,
Prof. Dr. Volkan Genç

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinde, kliniği viral pnömoniye benzeyen ancak kaynağı bilinmeyen bir pnömoni vaka serisi tanımlandı. Daha sonra bu patojen, SARS-CoV ile filogenetik benzerliğe sahip yeni bir zarflı RNA betacoronavirus 2 olarak tanımlandı ve kısa sürede global dünyada, Çin dışında da çoğu ülkede görülmeye başladı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu hastalığı yeni koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırdı ve 11 Martta bu acil sağlık durumunu pandemi olarak nitelendirdi. Aynı tarihte Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye'deki ilk vakayı duyurdu. 17 Nisan 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tüm dünya genelinde doğrulanmış 2.256.844 vaka ve 154.350 ölüm olduğunu duyurdu. Bu tarihte Türkiye'de 78.546 doğrulanmış vaka ve 1769 ölüm mevcuttur. Türkiye'de ilk vakanın raporlanmasından 20 gün kadar sonra yaklaşık 600 sağlık çalışının da bu virüs ile enfekte olduğu açıklanmıştır.

Klinik bulguları değişkenlik göstermekle beraber hastalıkta, 2-14 günlük bir kuluçka süresi sonrası (ortalama 5.2 gün), en sık olarak ateş, kuru öksürük, halsizlik, iştahsızlık ve nefes darlığı gözlenmektedir. Mevcut çalışmalar, ateş, kuru öksürük, dispne gibi COVID-19 solunum semptomlarının, 2003'teki şiddetli Akut Solunum Sendromuna (SARS) ve 2012'de Orta Doğu Solunum Sendromuna (MERS) benzer olması nedeniyle bulaşın damlacık ve temas yolu ile olduğu kabul edilmiştir. Salgın başlangıcında şiddetli pnömonisi olan yedi hastadan alınan numunelerin, altısında bronkoalveoler lavaj sıvısı örneğinde ve beşinin oral örneklerinde SARS-CoV-2 pozitif olduğu bulunmuştur. Bunun dışında zamanla hasta dışı örneklerinde de virüs tespit edilmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi yandaş hastalıklar bulunmaktadır. Genel vaka ölüm oranı %2.3 olmakla beraber, 70-79 yaşları arasında % 8.0, 80 yaş ve üstünde ise bu oran % 14.8 olarak raporlanmış ve kritik vakaların % 49'unun ölümle sonuçlandığını belirtilmiştir. Genel olarak enfeksiyonların yaklaşık % 80'i hafif, % 20'si orta veya ciddi derece hastalık olarak görülmektedir.

Bu veriler ışığında bu pandeminin tüm dünya ülkelerindeki sağlık sistemlerini zor durumda bırakması yüksek olasılıklıdır. Tüm sağlık personeli olarak hepimizin koronavirüs pandemisiyle ilgili genel sorumlulukları mevcut olup, bunları yerine getirmek için uluslararası ve ulusal kılavuzlar aramızda ve bunlara göre hareket etmemiz gerekmektedir.

1. CERRAHİ PLANLAMA

Cerrahi hasta bakımı özellikle de acil müdahale gerektiren vakalar, mevcut pandemi esnasında devam etmek zorunda olup, mevcut bilgiler ışığında hastalığın yayılma hızı, bulaş yolları göz önüne alındığında hem hastalar hem de sağlık personeli bu hastalık için risk altındadır. Çin'de salgının 2. ayında yaklaşık olarak 2000 sağlık personelinin bu hastalık ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Bu kritik dönemde hastanelerdeki iş yükünü hafifletmek ve ileri dönemde gerekli olacak sağlık hizmetinin aksamaması amacıyla Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 17 Mart 2020'de tüm elektif ameliyatların ertelenmesine

karar vermiştir. Ancak acil cerrahi ve onkolojik cerrahi olmak üzere ertelenmesi kolay olmayan olgular için karar verme aşamasında yeterli kaynak bulunmamaktadır. Bu bölümde mevcut pandemi sürecinde acil ve elektif cerrahi vakaların yönetimi, gerek hasta muayenesinde gerek ameliyathanede hem hastaların, hem de sağlık personelinin korunması açısından alınması gereken önlemler ve önerileri içinde bulunduran bir kılavuz oluşturmaya çalışılmıştır.

1.1. Muayene ve Endoskopik Değerlendirmeler

Hastayla temasa geçmeden önce hastanın geçmişi ve diğer tüm tetkikler güvenli bir odada gözden

geçirilmelidir. Hasta ile teması minimum düzeye indirmek için hasta odasına gereken en az sayıda personel girmelidir. Konsültasyona gelen doktorun mümkün olduğunca karar verici düzeyde olması önemlidir. Daha sonra, hastanın durumuna göre muayene için hazırlık yapmak gerekir. Bu hazırlık, tüm ekip için kişisel koruyucu ekipmanları (KKE) içerir. KKE'ler son derece önemlidir. Öncelikle öyküde, ateş ve solunum yolu hastalığı belirtileri ve virüsle epidemiyolojik bağlantı sorgulanmalıdır. Bu bağlantı, 14 gün içinde etkilenen bölgelere seyahat, COVID-19 enfeksiyonu doğrulanmış veya şüpheli bir hasta ile semptomların başlangıcından sonraki 14 gün içinde temas, akut solunum yolu hastalığı olan bir kişiyle topluluk veya hastane yakınında yakın temas ile olabilir. Hastalığa özgü semptomlar (ateş, kuru öksürük, solunum yolu semptomları, koku ve tat kaybı vb.) sorgulanmalıdır. Sağlık personelleri tarafından solunum semptomu olan COVID-19 hastalarında koruyucu önlemler dikkatlice uygulanır. Bununla birlikte, önemli sayıda hastada ateş veya solunum semptomları yoktur (%13-30), bu nedenle tüm hastalar için solunum koruyucu stratejiler uygulanmalıdır. Hastalar semptomlarına hikayelerine ve laboratuvar tetkiklerine göre COVID-19 enfeksiyonu açısından risk gruplarına ayrılabilir. Tüm muayenelerde özellikle hasta ile ilk karşılaşmada KKE kullanılması gereklidir ve bu ekipmanların pandemi sürecinde düzgün ve kontrollü kullanılması amacı ile risk gruplarına göre nasıl kullanılacağını belirten öneriler bulunmaktadır. Örneğin;

Düşük risk grubunda;

- Çift eldiven, ayakkabı koruyucu galoşlar ve tek kullanımlık cerrahi önlük,
- FFP3 (N95) veya P3 (N100) maske
- Bone ve yüz siperi

Yüksek risk grubunda ise

- Cerrahi önlük altına düşük risk grubundaki ekipmanların hepsi ve tulum giyilmeli.
- KKE kullanımı için deneyimli olunmalı ve bu işlem denetim altında yapılmalı.

Muayene rutin standartlarda yapılmalıdır. Muayene esnasında standart malzemeler (steril eldiven, lubrikantlar, gazlı bez vb.) kullanılmalıdır. Muayenenin bitiminden sonra, muayene odasından çıkmadan veya ekipmanların çıkarılabileceği ayrı bir oda var ise orada, mümkünse denetim altında,

dezenfektan kullanılarak KKE'ler, uygun şekilde çıkarılmalı ve her aşamada eller dezenfekte edilmelidir.

Dezenfeksiyon için, sabah poliklinikte hasta muayenesi başlamadan önce kapı kolları, elektrik düğmeleri, tuvaletlerde armatürler, klozetler uygun dezenfektanlar kullanılarak silinmelidir. Gerektiğinde hasta aralarında da bu işlem tekrarlanmalıdır. Akşam poliklinik kapatılmadan önce de mutlaka silinmesi gerekmektedir. Her hasta muayenesi öncesinde ve sonrasında, muayene masası, masa ve sandalye gibi en çok ellenen yüzeyler, yüzey dezenfektanı ile silinmelidir. Muayene masası üzerinde tek kullanımlık kağıt örtü olmalıdır. Muayene odasında sürekli havalandırma olması (pencerelerin açık tutulması) tercih edilir. Bu mümkün değilse, iki hasta arasında oda mutlaka en az 20 dakika havalandırılmalıdır. Poliklinik randevu aralıkları, temizlik de göz önüne alınacak şekilde uzun tutulmalıdır.

Risk grupları hasta bazında olmadan yapılacak işlem bazında da oluşturulabilir. Yapılacak işlemde hastanın özellikle solunum, sindirim sistemi olmak üzere herhangi bir vücut sekresyonu ile temas riski olması işlemi bulaş açısından yüksek riskli yapmaktadır. Genel olarak, her türlü cerrahi işlem, yukarıda belirtilen düşük riskli hastalar için önerilen KKE'leri içermelidir. Bunun yanı sıra acil cerrahilerde (test olmadan), pozitif testi olan hastalarda ve COVID-19 maruziyeti olan hastalarda negatif test olsa dahi, muayene, cerrahi girişim, gibi işlemlerde yüksek risk grubundaki KKE'ler kullanılmalıdır. Benzer şekilde nazogastrik tüp, beslenme tüpü takılması, endotrakeal aspirasyon, endotrakeal entübasyon, trakeostomi, trakeotomi, bronkoskopi, üst solunum yolu muayeneleri (örn; videolaringoskopi), gastrointestinal endoskopik işlemler ve COVID-19 nükleik asit testi çalışması aerosol temas riski olan işlemlerdir. Bu işlemlerin uygulanacakları yer uygun seçilmeli, acil prosedürler dışında kaçınılmalı ve yapacak ekip tam (yüksek risk grubu, tulum dahil) koruyucu kişisel ekipman kullanılmalıdır.

Ameliyat öncesi dönemde hastaların muayenesi tamamlandıktan sonra, COVID-19 tanısı kesin olmayan ancak COVID-19'dan şüphelenilen

hastalarda kesin tanının konmasını beklemeye gerek yoktur. Bu hastalar COVID-19 tanısı alan hastalar gibi cerrahi prosedüre alınmalıdır.

1.2. Ameliyathane

Ameliyathanenin uygun yerinde olan ve ayrı erişime ve negatif basınç ortamına sahip bir ameliyathane odası, doğrulanmış (veya şüphelenilen) tüm COVID-19 vakaları için ayrılmalıdır. Ameliyathaneler genellikle çalışma alanında (aseptik bölge) pozitif basınç teknolojisine sahiptir ve diğer alanlardan kapılarla ayrılır. Ancak ön kapılar açıldığında, iyi yönlendirilmiş laminar hava akışı bozulur ve ameliyathane havası içindeki parçacıklar ve aerosoller yer değiştirebilir. Bu nedenle bu süreçte mümkün ise pozitif basınçlı ameliyathane yerine negatif basınçlı ameliyathaneler önerilmektedir. Salgın süresince COVID-19 ile enfekte hastaların ameliyatlarında aynı ameliyathane odası ve aynı anestezi cihazını kullanılmalıdır.

COVID-19 enfeksiyonu tanısı konulan veya tanısı konulmadığı halde şiddetli şüphe duyulan hastalarda kontaminasyonu önlemek için özellikle aerosol temas riski yüksek olan işlemler olmak üzere tüm işlemlerde, tüm ameliyathane personelinin cerrahi elbiselerinin altına KKE giymeleri gereklidir. KKE; nazogastrik tüp takılması, endoskopi, cerrahi işlem, entübasyon, kanülasyon veya kateterizasyon gibi yakın temas gerektiren tüm müdahalelerde şarttır. Bu elbiselerin giyilmesi ve çıkarılması esnasında kontaminasyonun önlenmesi için tüm personelin ve cerrahların eğitilmesi şarttır. COVID-19 enfeksiyonu doğrulanmış veya şüphelenilen kritik hastalarla teması gerçekleştirecek ameliyat ekibinin, uygun test edilmiş N95 solunum maskesi, göz koruması, tam yüz siperi, sıvıya dayanıklı önlük, uzun bot ve kolları uzun lateks eldiven gibi kişisel koruyucu ekipmanları kullanması gerekmektedir. Cerrahi işlem için gerekli temel ekipmanlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Su geçirmez önlük
- Maske: N95 veya FFP2/FFP3 tipi maskeler üzerine cerrahi maske gereklidir.
- Gözlük veya yüz koruyucu şeffaf bariyer
- Lateks eldiven

- Uzun saçlı tüm personelin saçlarını bonenin altına toplaması ve sakal varsa maskelerin rahat oturması için kesilmesi önerilir.
- Bu hazırlıklardan sonra standart steril cerrahi önlükler giyilmelidir. Cerrahi eldivenler giyilmeden önce, alt eldiven virüsidal ajanlar veya alkolle yıkanmalıdır.

Ayrıca ameliyathanedeki personel sayısının minimuma indirilmesi, işlem sırasında ve hasta ameliyathaneden ayrıldıktan sonra en az 20 dakika boyunca odadaki pozitif ventilasyonun durdurulması, mümkün ise işlemin negatif basınçlı odada yapılması, enerji kaynakları için duman tahliyesinin yeterli olması önerilmektedir. COVID-19 enfekte tanısı olan ve acil cerrahi işlem gereken hastaların mortalite riskleri çok yüksek olduğu için kendisine ve ailesine bu konuda bilgi verilmesi gerekmektedir.

1.3. Elektif Cerrahiler

Mevcut bilgiler ışığında COVID-19 pnömonisi, özellikle peri ve postoperatif dönemde yüksek mortalite oranına sahiptir, bu nedenle her türlü cerrahi tedavi çok dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Elektif vakalar için ortak görüş, mümkün olduğunca ertelenmesi ve uygun zamana planlanması yönündedir ancak özellikle malignite cerrahisi gereken hastaların durumu ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Bu hastaların ameliyatlarının ertelenmesinin kararı, benign sebeplerle ameliyat gereken hastalara nazaran çok zordur. Bu hastalar komorbidite ve mevcut klinik durumlarına göre operasyon açısından bireysel olarak değerlendirilmelidirler. COVID-19 tanılı hasta sayısının artmasıyla birlikte, cerrahi kararlar hayati tehlike arz eden, ilerleyebilecek malignite veya müdahale edilmesi gereken aktif semptomlarla sınırlandırılmalıdır.

Preopereatif öykü (şüpheli/doğrulanmış enfekte vakalarla son 14 gün içinde temas), pnömoni semptom sorgusu, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve mümkün ise COVID-19 testi her hasta için yapılmalıdır. Elektif olarak planlanan laparotomi veya laparoskopi için, hastanın COVID-19 açısından ikna edici derecede negatif olduğu durumlar dışında, kişisel koruyucu ekipmanlar eksiksiz olarak kullanılmalıdır. Ancak mevcut testlerin yanlış negatif olabileceği unutulmamalıdır.

Bu pandemi dönemi, Amerikan Cerrahlar Topluluğu (ACS) tarafından sağlık sisteminin, kaynakların, sağlık personelinin yeterliliği açısından 3 fazda değerlendirilmiştir;

Faz1: Hastanelerde COVID-19 hasta sayısı az ve imkanlar yeterli,

Faz2: COVID-19 hasta sayısı artmış, hastane imkanları sınırlı (yoğun bakım mekanik ventilatör)

Faz3: Hastaneler COVID-19 hastası ile dolu, hastane imkanları yetersiz olarak belirtilmiştir.

Elektif cerrahi prosedürlerin özellikle malignite cerrahisinin yönetiminde lokal COVID-19 durumuna göre (Faz1-2-3) öneriler içeren kılavuzlar yayınlamıştır. Biz de aşağıdaki bölümlerde, genel olarak cerrahi branşların elektif cerrahilere yaklaşımı için başlıca bu faz senaryolarına göre önerileri derlemiş bulunmaktayız.

1.3.1. Gastrointestinal Sistem Cerrahisi

Temel yaklaşımlar tüm elektif cerrahilerde aynıdır. Mümkün olduğunca benign sebeplere yönelik cerrahiler ve endoskopik girişimler ertelenmelidir. Malign hastalıklar için de bu dönemde mümkün olan hastalara cerrahiden kaçınmak için multidisipliner anti-cerrahi tedavilerin kullanımı önerilmektedir. Örneğin tıkalı bir gastrik ya da gastroözefageal bileşke tümörüne ya da tıkanmaya yakın kolon veya rektum tümörüne hastanın genel tıbbi durumu da göz önünde bulundurularak stentleme yapılabileceği önerilmektedir. Ancak yapılacak bu işlemler (endoskopik girişimler) de bulaş açısından riskli işlemler olup işlem sırasında tam koruyucu kişisel ekipman kullanılması önem arz eder.

Cerrahi Onkoloji Derneği mide ve özofagus kanserleri için T1a lezyonlar için endoskopik rezeksiyon önermektedir. T1b tümörler için cerrahiyi öncelikli tavsiye etmekte olup, T2 ve üstü ve nodal metastazı olan tümörler için sistemik neoadjuvan tedavi önermektedir. Neoadjuvan tedaviye iyi yanıt veren hastalarda kemoterapi tedavisine devam edilebilir. Semptomatik veya kanama olmadıkça GIST gibi biyolojik olarak daha az agresif kanserler için ameliyat ertelenebilir. ACS kolorektal kanserler için bu dönemde pandeminin yayılım durumuna göre önerilerde bulunmuştur. Tama yakın tıkalı olan kolon ve rektum kanserleri, aktif kanayan kolorektal

kanserler, neoadjuvan tedaviye yanıt vermeyen rektal kanserler, perforasyon riski yüksek olan kitleler, adjuvan tedaviye uygun olmayan erken evre rektal kanserler uygun imkan mevcut ise yani Faz 1 düzeyinde ise bekletilmemesi gereken hastalardır. Malign polipler, küçük asemptomatik kolon ve rektum karsinoidleri, büyük asemptomatik poliplere müdahale 3 ay geciktirilebilir. COVID-19 ile enfekte hasta sayısı arttıkça ve hastane imkanları kısıtlanıp yitirildikçe cerrahi seçeneğimiz sadece müdahale edilmez ise hayati tehlikesi olan hastalarla (hemodinamiyi bozan kanama, sepsis, tam obstrüksiyon, perforasyon vb.) sınırlanacaktır.

Pankreas adenokarsinomu, kolanjiyokarsinom, duodenum tümörü, ampulla vateri tümörü, karaciğerin kolorektal kanser metastazları gibi agresif hepatobilier malignitelerde ilk olarak cerrahi tedavi ön plandadır. Ancak bu hastalarda neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınıyor ve tolere ediliyor ise cerrahiyi ertelemek düşünülebilir. Mümkün olan vakalarda karaciğer metastazı için rezeksiyon yerine ablasyon veya stereotaktik radyocerrahi rezeksiyon, hepatoselüler kanser için cerrahi rezeksiyon yerine ablasyon veya embolizasyon akılda tutulmalıdır.

Tüm dönemlerde kararlar mutlaka hastaların mevcut klinik durumları, sağlık sistemi imkanları beraber değerlendirilerek bireyselleştirilerek verilmelidir.

1.3.2. Baş-Boyun ve Tiroid Cerrahisi

Genel prensipler değişmemekle birlikte tiroid cerrahisi yönetiminde fikir birliği bulunmamaktadır. Bu pandemi esnasında, İngiliz Tiroid Topluluğu (BTA); solunum ve sindirim sistemi basısı olan hastalar, lokorejyonel metastaz, metastaza bağlı rekürren sinir hasarı olan hastalar ve klinik olarak hızlı büyüme gösteren tümörlerde cerrahi müdahalenin öncelikli olarak düşünülmesini belirtmiştir. Cerrahi Onkoloji Derneği bunlara ek olarak ciddi semptomatik olan medikal tedaviye yanıt vermeyen Graves hastalığında da cerrahiyi önermektedir. Bunun yanı sıra malign tanı veya şüpheli nodüllerde takip kararı alınmış ise mutlaka yakın olarak ultrasonografi ile takip edilmelidir. Klinik prognozu diğer diferansiye tiroid kanserlerine göre daha kötü olan medüller tiroid kanserinde

cerrahi tedavi mümkün olduğunca standart uygulamalara bağlı kalınarak yapılmalıdır. Mümkün olduğunca videolaringoskopi gibi değerlendirmelerden uzak durulmalı ve sağlık çalışanları bulaş açısından korunmalı, gereksiz iş yükü azaltılmaya çalışılmalıdır. BTA'nın biyopsi önerilerine göre COVID-19 pandemisi süresince; sadece, U3 nodüllerde >2,5 cm, U4 nodüllerde >1,5 cm ve U5 nodüllerde >1 cm ise yapılmalı ve bu kriterleri karşılamayan nodüllerin 6-12 ay arasında takip edilmesi ve bu süreçte hacminde %50'den fazla veya her iki yönde çapında %20'den fazla büyüme varsa örnekleme yapılmasını önermektedir.

Paratiroid cerrahisi genel olarak ertelenebilmekle beraber medikal tedaviye yanıtız hayatı tehdit edici hiperkalsemi oluşturan hiperparatiroidide cerrahinin ertelenmemesi önerilmiştir.

Virtüs, baş ve boyun cerrahisinin rutin bölgeleri olan burun boşluğunda, nazofarenks ve orofarenkste çoğalıdır. Bu nedenle üst solunum muayenelerinde kontaminasyon riski çok yüksektir. Nazolaringoskopi, endotrakeal entübasyon, trakeostomi (yüksek riskli bir prosedürdür, aktif COVID-19 hastalığı geçene kadar trakeostomiye geciktirmek güvenli olabilir), total larenjektomi, non-invaziv ventilasyon, transnazal endoskopik cerrahi, rinoskopi gibi tüm prosedürler, enfeksiyon riskini artırır ve sadece acil ve zorunlu olduğunda yapılmalıdır. Bu işlemler esnasında tam KKE kullanılmalıdır.

Primer cerrahi +/- adjuvan tedavi ve primer radyasyon +/- kemoterapi mukozal yassı hücreli karsinomların (SCC) çoğunluğu için uzun süredir devam eden birinci basamak tedavi seçenekleridir. Bu süreçte bu hastaların çoğu için, cerrahi olmayan tedavinin birinci basamak bir seçenek olduğu geçici olarak kabul edilmektedir. Ameliyatsız tedavi öncelikle bu hastaların ayaktan tedavi edilmesini kolaylaştıracaktır. Bununla birlikte kemoterapi nedeniyle immünsüpresyon bu hastalar da risk oluşturmaktadır. T1aN0 glottik veya T1N0 tonsil SCC'si olan düşük riskli bir hasta, ameliyathane personeline intraoperatif olarak bir defalık yüksek riskli COVID-19 iletimi, ardından postoperatif orta düzeyde COVID-19 iletimi gösterebilir. Bu gibi durumlarda, bir defalık ameliyatın kolektif riskleri, yedi hafta boyunca ayaktan tedavi radyoterapi

merkezine yapılan günlük muayenelerin kolektif risklerinden daha düşük olabilir.

Bu dönemde, primer oral kavite, T4a laringeal ve ileri evre sinonazal kanserler ile birlikte rekkürren üst solunum yolu maligniteleri COVID-19 pandemisinde baş ve boyun onkolojik cerrahisinin temelini oluşturur. İndüksiyon kemoterapisinin cerrahi ile tedavi edilen primer veya tekrarlayan mukozal SCC'nin rutin yönetiminde rolü yoktur. Bununla birlikte, ileri sinonazal kanser ve oral kavite kanserlerinin çoğu, ileri laringeal kanser cerrahisi hastalarının çoğunun postoperatif dönemde uzun süreli hastane yatışı, trakeostomi, larenjektomi veya serbest doku flebine ihtiyaç duyabileceği akıldta tutulmalıdır. Az sayıda hastada, oral kavite, T4a laringeal veya ileri sinonazal SCC hastaları için primer radyasyon +/- kemoterapi kullanılabilir ancak bu tedavinin cerrahiye kıyasla daha kötü onkolojik sonuçları mevcut olduğu unutulmamalıdır.

Kutanöz SCC ve bazal hücreli karsinom (BCC) olan hastalarda, primer cerrahi, radyasyon +/- kemoterapiye göre ilk planda tercih edilir. İleri kutanöz SCC veya BCC'li hastalar radikal amaçlı radyoterapi alabilirler.

1.3.3.Meme Cerrahisi

Amerikan Cerrahlar Topluluğu, meme kanserinde cerrahi tedaviyi, eğer önümüzdeki 3 ay içinde yapılmazsa sağ kalımı azalacak hastalar ile sınırlandırılması görüşündedir. Benign lezyonların eksizyonu (fibroadenom, nodül), benign olması muhtemel uyumsuz patolojiler, yüksek riskli lezyonların eksizyonu (atipi, papillom vb.), duktal karsinoma in-situ olan hastalar, T1N0, ER (östrojen reseptörü) (+) Her2 (-) olan tümörler, profilaktik kanser cerrahileri ve neoadjuvan tedaviye yanıt veren tümörlerde cerrahi tedavi ertelenebilir. Eğer sağlık sistemi ve imkanlar elveriyor ise yani Faz 1 durumunda ise neoadjuvan tedaviyi tamamlayan hastalar, TNM evrelemesine göre T2 veya N1 olup ER (+), PR (+) ve Her2 (-) olan tümörler, triple negatif tümörler, Her2 (+) tümörler ve nüks tümörler ise mümkün olan en kısa sürede cerrahiye alınmalıdır. Alternatif tedavi olarak T1N0 ve bazı T2 veya N1 ER (+), PR (+), Her2 (-) olan hastalar hormonal tedaviye yönlendirilebilir. Triple negatif ve Her2(+) tümörler

cerrahi öncelikli olmasına rağmen neoadjuvan tedaviye yönlendirilebilirler.

Cerrahi Onkoloji Derneği Duktal karsinoma in-situ (DCIS) 'lu tüm hastalarda cerrahinin, aylık fizik muayene ve ultrasonografik takipler ile 3-6 ay ertelenebileceğini söylemektedir. DCIS, ER (+) hastalara bu dönemde hormonal tedavi başlanmalıdır. Tedavi edilmeyen DCIS hastaları güvenli ameliyathane ortamı sağlandığında cerrahi için önceliklidir. İnflamatuvar ve lokal ileri evre meme kanserleri cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi almalıdır. Triple negatif T2N0-3M0 veya T0-4N1-3M0 ve Her2 pozitif T2N0-3M0 veya T0-4N1-3M0 invaziv meme kanseri olan hastalarda neoadjuvan kemoterapiye başlanmalıdır. Ancak bu hastalar kemoterapi almaya uygun değilse ise öncelikli cerrahi tedavi düşünülmelidir. Ayrıca ER (+) evre I-III invaziv meme kanseri için neo-adjuvan tarzda endokrin veya kemoterapi verilebilir. Bu hastalar için cerrahi, neoadjuvan kemoterapiden sonra, sağlık sistemi izin verdiğinde önceliklerimizden biri olmalıdır. Neoadjuvan kemoterapiye iyi bir yanıt varsa cerrahi 4-8 hafta ertelenebilir. Malign filloidler ve agresif sarkom gibi ilerleyici hastalığı olanlarda ameliyat ilk seçenek olmalıdır.

COVID-19 hasta sayısının arttığı, hastane imkanlarının yetersiz kaldığı zamanlarda yani faz 3 de ise; cerrahi işlemler sadece, müdahale yapılmaz ise hastanın saatler içinde hayati risk taşıyacağı durumlarda; meme apsesi, iskemik flep, hematoma vb. yapılmalıdır.

1.3.4. Transplantasyon

Solid organ nakil alıcıları kronik hastalığı olan ve immünsüpresyon tedavisi altında olan hastalardır. Bu hastalarda solunum yolu enfeksiyonları atipik ve birden fazla mikroorganizma ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle bu süreçten diğer hastalardan daha fazla etkilenmeleri olasıdır ve nakil programları donör bulaşını dahi göz önünde bulundurarak koordineli bir şekilde yürütülmelidir. Böbrek nakillerinin çoğu alıcı üzerinde hayati risk oluşturmadan ertelenebilir, ancak vasküler ulaşım yolu yokluğunda cerrahi kaçınılmazdır. Karaciğer, kalp ve akciğer gibi hayat kurtaran nakilleri durdurma kararı, bekleme listesindeki mortalitesi yüksek olan hastalarda zordur. Bununla birlikte, karaciğer transplantasyonu sadece yüksek MELD skorlu hastalar için sınırlandırılabilir (Tablo1).

Tablo1. COVID-19 Salgını Sırasında Organ Nakli Etkinliğine Aşamalı Yaklaşım

Nakil Merkezinin COVID_19 Yoğunluğuna göre Nakil Aktivitesindeki Azalma	Öncelik seviyesi	Örnek
1. Nakil işlemlerinde %25 azalma	• Elektif vakalar • Hayati tehlikesi olmayan veya medikal tedavi ile takip edilebilecek hastalar • Pandemi sürecinin bitime kadar ertelenebilecek hastalar	Böbrek Tx: • Canlı donör önerilmiyor • Kadavradan yapılabilir. Karaciğer Tx: • Stabil alıcılar için canlı donör transplantasyonu erteleyebilir. • Kadavradan yapılabilir.
2. Nakil işlemlerinde %50 azalma	• Acil vakalar • Acil görülen veya 14 gün içinde tedavi gerektiren hastalar, pandemi sürecinin bitimine kadar ertelenemeyecek vakalar	Böbrek Tx: • Canlı donör yapma • Başka seçenek yok ise kadavradan yapılabilir Karaciğer Tx: • Stabil alıcılara canlı donör yapma • MELD>25 ise yapılabilir.
3. Nakil işlemlerinde %75 azalma	• Acil vakalar • Kritik ve hayati tehdit edici durumlar	Böbrek Tx: • Medikal acil dışında nakil ertelenmelidir. Örneğin, diyaliz için vasküler yol yokluğu. Karaciğer Tx: • Sadece fulminan hepatik yetmezlik ve MELD>30
4. Nakil işlemlerinde %100 azalma	Sağlık sistemi COVID-19 hastaları ile doludur.	Yoğun bakımda yer olmaması, yeterli sağlık personeli bulunmaması nedeni ile tüm nakillerin durdurulması gerekir.

1.3.5. Minimal İnvaziv Cerrahi ve Endoskopik İşlemler

SARS-CoV-2, RNA virüsü 0.06 ila 0.14 mikron boyut aralığında olması nazofarenks, üst solunum yolu ve alt solunum yolu ile birlikte, tüm gastrointestinal sistemde ağızdan rektuma kadar bulunmuş olması nedeni ile laparoskopik ve endoskopik işlemler bulaş açısından yüksek riskli görülmektedir. Virüs, bunların dışında kan, safra ve dışkıda ayrıca solunum yolu ve gastrointestinal sistemi kaplayan hücrelerde de bulunmuştur. Virüsün birden fazla bulaşma modalitesine sahip olduğundan da şüphelenilmektedir. Bazı çalışmalarda corynebacterium, papillomavirüs ve HIV cerrahi dumanda tespit edilmiştir. Ama SARS-CoV-2 cerrahi dumanda henüz tanımlanmamıştır ve bulunsa bile bu viral partiküllerin enfeksiyöz olup olmadığı bilinmemektedir. Ek olarak, kanda viral RNA saptanabilse de bu yoldan COVID-19'un bulaştığı belgelenmemiştir.

Laparoskopik cerrahide, tekniğin önemli bir kısmı yapay bir pnömoperitoneum oluşturulması ve sürdürülmesidir; bunun yanı sıra laparoskopik cerrahide yaygın olarak kullanılan ultrasonik veya elektrikli ekipman, büyük miktarlarda cerrahi duman üretir ve operasyon ekibi için aerosol maruziyeti riski ortaya çıkar. Bu riskten dolayı laparoskopik cerrahi ve endoskopik işlemler şu aşamada önerilmemektedir. Ancak Amerikan

Gastrointestinal ve Endoskopik Cerrahlar Topluluğu (SAGES) laparoskopik cerrahinin hastane yatış süresini kısaltması, postoperatif komplikasyonların daha az olması gibi avantajlarına dikkat çekmiştir. Genel öneri hasta bazında değerlendirme yapılması ve fayda-zarar oranı göz önünde bulundurularak karar verilmesi yönündedir. Eğer laparoskopik cerrahi uygulanacak ise dikkat edilmesi gereken bazı hususlar;

- Tüm personel tam kişisel koruyucu ekipman kullanmalı (Standart cerrahi maskeler cerrahi dumana karşı koruyucu değildir)
- Uygun filtreleme cihazları kullanılmalı (ULPA-HEPA)
- Pnömoperitoneum basınç ve ventilasyon minimum seviyede tutulmalı
- Trendelenburg pozisyonundan kaçınılmalı
- Trokar bölgelerinden gaz kaçışının mümkün olduğunca engellenmeli
- Enerji cihazlarıyla kısa ve az diseksiyon yapılmalı
- Açık cerrahiye geçmeden önce, piyes çıkarılmadan önce, trokar kesileri kapatılmadan önce pnömoperitoneum filtreli duman tahliye sistemleri ile boşaltılmalı ve cerrahinin bu işlemten sonra bitirilmesi önem arz etmektedir.

Konunun genel bir özeti Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Genel Cerrahi İşlemleri İçin Genel Öneriler

Acil Cerrahi; ➤ Tüm hastalarda olası COVID-19 enfeksiyonu düşünülmeli ➤ Konsültasyon için karar verici nitelikte sağlık personeli (teması minimuma indirmek için) ➤ Öykü (Temas, Yurtdışı öyküsü, Ateş, öksürük) ➤ Son 24 saat içindeki Toraks BT veya PAAC ile hasta COVID-19 açısından değerlendirilmeli ➤ Yapılabiliyor ise COVID-19 testi ➤ Abdomen BT planlanan hastalara Toraks BT çekilmeli	Elektif Cerrahi; ➤ Mümkün olan hastalarda uygun zamana ertelenmeli ➤ Mümkün ise tüm hastalara test yapılmalı ➤ Tüm hastalar mevcut klinik ve tıbbi durumları ile bireysel olarak değerlendirilmeli ➤ Mutlaka detaylı onam alınmalı ➤ Risk değerlendirilmesi ile ikincil cerrahi gereksinimini minimuma indirmeli (Örn; Anastomoz yerine stoma vb..)	Kişisel Koruyucu Ekipman; ➤ Muayene; COVID-19 tanılı, şüpheli hastalarda tam koruyucu KKE ➤ Göz Koruması ➤ Ekipman kullanımı konusunda deneyimli olmak önemli ➤ Ameliyathanede tam korumalı KKE ➤ Nazogastrik tüp, feding tüp, endoskopi, laparotomi, laparoskopi esnasında tam koruyucu KKE
Ameliyathane; ➤ COVID-19 hastaları için ayrı ameliyathane ➤ Aynı oda ve aynı anestezi cihazı kullanılmalı ➤ Negatif basınçlı oda ➤ Minimum personel ➤ Tüm personel tam KKE kullanmalı	Laparoskopi; ➤ Aerosol ile bulaş riski mevcut ➤ Bulaş için yeterli kanıt mevcut değil ➤ Komplikasyon-hastane yatış süresi az ➤ Uygun vakalarda fayda-zarar ilişkisi ile hasta bazında karar verilmeli ➤ Tüm personel tam KKE kullanılmalı ➤ Uygun Filtreler(HEPA-ULPA) kullanılmalı	Endoskopi; ➤ Sadece acil işlemler yapılmalı ➤ Bulaş riski yüksek ➤ Tam KKE kullanılmalı ➤ Minimum personel

1.3.6. Kadın Hastalıkları -Doğum

Temple Üniversitesi ve ACS; bu dönemde ektopik gebelik, spontan abortus, adneksiyal torsiyon, tuba-ovaryan apse rüptürü, akut ve ciddi vajinal kanama, medikal tedaviye yanıt vermeyen tuba-ovaryan apse, sezaryen gibi işlemlerin zaman kaybı olmadan acilen yapılmasını önermektedir.

Jinekolojik onkoloji cerrahisi (over, endometriyum, serviks, vulva vb.) gereken, prematür geliş önlemek için servikal serklaj ve gebelik sonlandırılması gibi durumların mümkün olan en kısa sürede yapılması önerilmektedir. Bu cerrahiler lokal COVID-19 durumu, hastane kaynakları, yoğun bakım kapasitesi, yeterli sağlık personeli bulunması gibi durumlar göz önünde bulundurularak zaman kaybı olmaksızın planlanmalıdır.

Bunların dışında sterilizasyon prosedürleri (örn. salpingektomi), myomlar için myomektomi-histerekтоми, endometriozis, pelvik ağrı cerrahisi, büyük olasılıkla benign olan adneksiyal kitleler için yapılacak cerrahi (örn. Dermoid kist), pelvik prolapsus için cerrahi, üriner ve / veya fekal inkontinans cerrahisi, genital plastik cerrahi, condyloma acuminata eksizyonu gibi cerrahi prosedürlerin ertelenmesi önerilmektedir.

1.3.7. Üroloji

Ürolojik hastalar üç ana grupta incelenebilir; onkolojik hastalar, onkolojik olmayan hayati tehdit oluşturan durumlar (obstrüktif üropati gibi) ve benign hastalıklar. Acil olmayan durumları olan hastalar birkaç ay ertelenebilir. Malignite veya obstrüktif üriner bozukluklar için yüksek derecede şüphe olduğunda hastalar muayeneye alınmalıdır.

Endoskopik işlemler/poliklinik işlemleri; teşhis değerlendirilmelerinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır, ideal olarak sadece lokal anestezi altında acil durum prosedürleri uygulanmalıdır.

Sadece acil poliklinik prosedürleri yapılmalıdır; prostat biyopsileri, mesane malignitesinden şüphelenilen veya hematürisi olan hastalar için sistoskopi vb.

Açık/Laparoskopik cerrahi; sadece acil prosedürler, COVID-19 için değerlendirme yapılmalıdır, ameliyat sonrası kritik bakım ihtiyacını azaltmak için risk analizi yapılmalıdır.

Tam kişisel koruma ekipmanı giyilmelidir. Acil prosedürler; travma, üreter taşları, torsiyon ve yüksek riskli kanser hastalarını içerir.

1.3.8. Ortopedi

Ortopedik cerrahi, travmalar, artrit ve diğer durumların tedavisi için kemikler, eklemler ve kas-iskelet sistemi üzerindeki cerrahilerdir. Bu durumlar, acil durumlar ve hızlıca tedaviye ihtiyaç duyan travmalardan, başlangıcından aylar, yıllar sonra daha az kritik bir zaman aralığında gerçekleştirilebilecek rekonstrüktif prosedürlere kadar uzanır. Ortopedik cerrahi sıklıkla dokuyu aerosolize edebilen ve mevcut COVID-19 ortamında sağlık çalışanlarına risk oluşturabilen cerrahi malzemelerin kullanımını içermektedir. Acil ve gerekli cerrahi, yaşamsal fonksiyonlarda veya ekstremit fonksiyonlarında, bilinen veya beklenen önemli bir bozulmanın saatler, günler veya haftalar içinde ortaya çıkabileceği durumlarda yapılması gereken kritik cerrahidir. Acil cerrahi örnekleri arasında akut fraktür ve dislokasyon cerrahisi, majör travma cerrahisi, acil spinal cerrahi gibi prosedürler yer alır.

Faz 1'de elektif vakalar devam edebilir ve travmanın uygun tedavisi devam etmelidir, ancak bu ortamda bile önemli komorbiditeleri olan, yaşlı, konservatif tedaviye göre cerrahinin üstünlüğünün bulunmadığı hastalarda konservatif tedaviye yönelik bir değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Bu dönemde herhangi bir ameliyat yapılmadan önce, olası bir komplikasyonla nasıl başa çıkılacağı konusunda risk analizi yapıp bir plan hazırlanmalıdır. Hastane kaynaklarının hızla tükenmesi söz konusu olabilir. Travma dışındaki nedenlerle total eklem replasmanı, periprostetik kırıklar hariç revizyon artroplastisi, ön veya arka çapraz bağ rekonstrüksiyonları, osteotomiler, çekiç / pençe ayak, tekrarlayan instabilite için eklem stabilizasyonu cerrahisi, dupuytren kontraktürü için planlanan cerrahiler pandemi bitene kadar ertelenebilir.

Faz 2'de travmanın uygun tedavisi devam edecektir. Bunun yanı sıra nonoperatif yönetilemeyen (nörovasküler hasar olan açık – kapalı fraktürler, enfeksiyonlar (septik artrit,septik diyabetik ayak), onkolojik cerrahiler, redükte edilemeyen akut dislokasyonlar, avasküler nekroz,

şiddetli ağrı yapan medikal tedaviye yanıtız akut majör tendon yırtıkları (triceps, distal biceps, pectoralis majör, aşil) gibi cerrahiler kısa zamanda yapılmalıdır. Elektif artroplasti, revizyon artroplasti, instabilite cerrahisi, kapsül relaksasyon cerrahisi, rotator cuff onarımı gibi cerrahiler bu dönemde ertelenmelidir.

Faz 3'de sadece acil cerrahiler devam edebilir. Hemorajik, septik şoktaki hastalar, eklem dislokasyonları, nörovasküler hasar oluşturan açık-kapalı fraktürler, açık eklem fraktürleri, caudaequina sendromu, majör kanama, kompartman sendromu, çoklu travma ve pelvis ve asetabulum kırıkları olan hastalar acil resüsitasyon ve tedavi gerektirir.

Ortopedik onkoloji açısından bakacak olursak, onkolojik cerrahinin ertelenmesi önemli mortalite artışına neden olabilir. Ancak COVID-19'lu hastalarda cerrahinin mortalite riski yüksektir ve bu hastaların çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Biyopsi tanısı olan primer kemik ve yumuşak doku tümörleri, sekonder kemik tümörleri (patolojik kırık ekstremitelere komplikasyonları nedeniyle), akut operatif bakım gerektiren enfeksiyon, fraktür veya dislokasyon dahil olmak üzere akut ortopedik onkoloji protez komplikasyonları, akut nörovasküler komplikasyon riski olan benign agresif lezyonlar bu dönemde öncelik verilmesi gereken onkoloji durumlarıdır.

Artroplasti, akut derin enfeksiyonlar, cerrahi gerektiren periprostetik kırık, kapalı bir şekilde yönetilmesi gereken akut protez dislokasyonu, femur boyun kırığı, kronik periprostetik enfeksiyon (hayat veya ekstremitelere tehdit edici), implant yetmezliği, şiddetli inatçı ağrıya neden olan femurbaşı avasküler nekrozu gibi acil durumlarda uygun değerlendirmeden sonra düşünülmelidir. Elektif primer ve revizyon kalça ve diz artroplastisi COVID-19 krizi sırasında iptal edilmeli veya ertelenmelidir.

1.3.9. Kalp Damar Cerrahisi

Kardiyovasküler cerrahi işlem gerektiren hastalar genellikle komorbiditesi yüksek olan ve COVID-19 için yüksek riskli olan hastalardır. Enfeksiyon kontrol önlemleri nedeniyle pandemi sırasında kardiyak cerrahi vakaların daha uzun sürmesi muhtemeldir ayrıca bu hastaların yoğun bakım

ihtiyacı olması da muhtemeldir. Bu nedenle yoğun bakım hasta yönetimi, multidisipliner olarak yapılmalıdır. Yoğun bakımda kalp cerrahisi geçiren COVID-19 tanısı olmayan hastaların, şüpheli veya kanıtlanmış COVID-19 olan yoğun bakım hastalarından ayrılması gerekir. Konservatif veya girişimsel tedavi için uygun olmayan ciddi koroner arter hastalığı (örn. Şiddetli sol ana gövde darlığı, yüksek SYNTAX skoru olan şiddetli üçlü damar hastalığı) durumunda akut koroner sendromlu hastaların ameliyat edilebileceği düşünülmektedir. Bu, semptomatik ciddi aort kapak darlığı, ciddi kapak defekti olan sol taraflı endokardit ve/veya büyük hareketli vegetasyon, büyük çıkan aort anevrizması (> 6 cm çapında) ve semptomatik ciddi mitral kapak yetersizliği olan genç hastalar için de geçerli olabilir. Eğer pandemi, YBÜ yataklarının mutlak sıkıntısı olan bir krize dönüşürse, kardiyak operasyonlar kesinlikle gerekli acil ameliyatlara sınırlı olabilir (Akut tip A aort diseksiyonu, ciddi koroner arter veya kapak kalp hastalığı nedeniyle akut kalp yetmezliği ve ventriküler septal defekt v.s.). Bu koşullar altında, bu kararlar bile açık değildir ve mevcut kaynaklara bağlı olarak alınmalı, etik ve yasal bir çerçeve ile desteklenmelidir.

Bu dönemde tüm sağlık sistemleri, sistem üzerindeki yükü azaltmak için elektif cerrahileri erteleme kararı almıştır. Ancak kardiyovasküler cerrahi olarak acil vakaların ertelenmesi mümkün değildir.

- Ertelenemez acil cerrahiler; rüptüre aort anevrizması (AAA), enfekte greft eksizyonu, semptomatik periferik anevrizmalar, hızla genişleyen komplike psödoanevrizmalar, semptomatik intraabdominal non-aortik anevrizmalar, aort diseksiyonu, sepsise giden bypass greft enfeksiyonları, semptomatik karotis stenozları, acil diyaliz ihtiyacı olan hastaların vasküler ulaşım cerrahileri, akut mezenterik iskemi, akut ekstremitelere iskemisi, travmalar, flegmasia kliniği olan akut proksimal derin ven trombozları
- Mümkün ise ertelenmesi önerilen cerrahiler; AAA>6.5 cm, asemptomik arter anevrizmaları (non-aortik intraabdominal-periferik), arteriyovenöz fistül revizyonu, kronik mezenterik iskemi, kritik ekstremitelere iskemisi için

revaskülarizasyon, semptomatik proksimal dvt, ülsere neden olan venöz yetmezlik

- Ertelenmesi önerilen durumlar; AAA<6.5 cm, asemptomatik bypass greft-stent stenozları, asemptomatik karotis stenozu, kladikasyo için periferik anjiyogramlar ve endovasküler tedavi, torasik outlet sendromu, venöz yetmezlik, asemptomatik May Turner sendromu, vena kava filtresi çıkarılması.

1.3.10. Beyin Cerrahisi

Burk ve ark. bu dönemde beyin cerrahisi elektif ve acil vakalarının yönetimi için bir algoritma oluşturmuşlardır. Bu algoritma da ACS'nin faz değerlendirmesine çok yakın olup, mevcut pandeminin lokal durumu, hastanede kullanılabilir yatak, malzeme, personel sayısının durumuna göre elektif cerrahinin yönetimi için önerilerde bulunmuşlardır. Pandeminin her döneminde acil cerrahilerin hepsi devam etmelidir. Beyin cerrahisi acillerine; kranial travma/enfeksiyon; deplase kafa tabanı kırıkları, apseler, yer kaplayan lezyon, intrakranial kanama (rüptüre anevrizma/AVM), pitüiter apopleksi, bası yapan tümörler, şant tıkanıklığı, akut hidrosefali, spinal kord basısı (tümör,enfeksiyon,fraktür), cauda equina sendromu örnek verilebilir. Salgının arttığı, hastane yatak kapasitesinin, malzemelerin personelin azaldığı Faz 2 durumunda acil cerrahiler devam ederken, diğer cerrahi işlemler yarı acil cerrahiler (14 gün içinde cerrahi yapılmaz ise hayati risk taşıyan durumlar) ile sınırlandırılmalıdır. Faz 3 durumunda ise yalnızca acil cerrahiler yapılabilecek durumdadır.

1.3.11. Göğüs Cerrahisi

Göğüs cerrahisi işlemleri COVID-19 teması açısından yüksek risklidir. Yapılacak tüm muayene, tanısal işlem, cerrahiler sırasında dikkatli olunmalı ve genel kurallara uyulmalıdır. Mümkün olduğunca elektif prosedürlerin ertelenmesi uygun olacaktır. Devam eden uygulamalarda sağlık çalışanlarının enfeksiyon kontrol kurallarına uyması ve yakın temas gereken işlemlerde tam koruyucu ekipman kullanması gerekmektedir. Anterior mediasten tümörleri, hamartomlar, bronşiektazi vb. gibi benign durumların salgın sonrasına ertelenmesi önerilmektedir. ACS, cerrahi önerilerini bu dönemde; Faz 3 aşamasında yani hastane kaynakları tükenmiş, personel, yatak,

mekanik ventilatör yok, tüm hastane COVID-19 hastası ile dolu iken sadece müdahale edilmez ise saatler içinde hayati tehdit oluşturacak durumlarla sınırlandırmıştır (septik perfore özofagus, havayolu obstrüksiyonu, tümöre bağlı sepsis ve cerrahi komplikasyonların yönetimi kanama, anastomoz kaçağı).

Solid, 2 cm'den büyük klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan tümörler, nodal tutulumu olan akciğer kanseri, indüksiyon tedavisi sonrasında olan kanserler, T1b ve üzeri özofageal kanser, alternatif tedavi ile tedavi edilemeyen yüksek malign potansiyeli olan göğüs duvarı tümörleri, obstrüktif özofagus tümörleri için stentleme, tedaviye başlamak için evreleme amaçlı mediastinoskopi eğer lokal durum faz 1 aşamasında ise yani COVID-19 hasta sayısı az hastane kaynakları, personel, yatak, mekanik ventilatör yeterli ise mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır.

Bu dönemde %50 den az solid olan, <2cm solid nodül, iyi prognozlu (karsinoid) tümörler, timoma için yapılacak cerrahi ve bronkoskopi, trakeostomi, trakeal rezeksiyon ertelenebilir. Alternatif olarak; yüzeysel, erken evre özofagus kanseri (T1a/b) endoskopik olarak yönetilebilir ancak bu işlemin de bulaş açısından riskli olduğu unutulmamalıdır. Neoadjuvan kemoterapi akılda tutulmalıdır.

1.4. Genel Cerrahi Alanında Acil Cerrahiler

Acil cerrahi, genel cerrahların günlük pratiğinde çok önemli yer tutmaktadır. Acil cerrahi işlem gereken her hasta öykü, mümkünse COVID-19 testi (nazofaringeal/boğaz numunelerinde çalışılan RT-PCR) ve son 24 saat içinde çekilmiş toraks BT veya akciğer grafisi ile hastalık açısından değerlendirilmelidir. Abdomen BT çekilecek her hastaya hali hazırda tomografi çekilirken mutlaka toraks BT de çekilmelidir. Toraks BT taramasında viral pnömoni bulguları olan hastalar RT-PCR test sonuçları beklenirken karantina altına alınabilir. COVID-19 hastalarında toraks BT'nin % 93-100 arasında yüksek bir spesifite ve % 72-94 arasında orta derecede bir sensitivitesi olduğu dikkate alınmalıdır. Toraks BT, özellikle COVID-19 testine hızlı erişim olmadığında, hastaları sınıflandırmaya yardımcı olabilir, ancak negatif toraks BT'si olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu dışlanamaz.

Acil hastaları yönetim açısından bakıldığında acil hastalar;

- Acil cerrahi gereken durumlar (zaman kaybı yapılmamalı) (travmalar, mezenter iskemi, mekanik ileus vb.)
- Acil cerrahi önerilen durumlar
- Gözlem yapılabilir durumlar şeklinde 3 ayrı grupta incelenebilir.

Düzy 1 kanıt olmamasına rağmen, potansiyel COVID-19 hastalarında cerrahi, yüksek riskli bir girişim olarak görülmektedir. Bu nedenle, genel

öneriler eğer hasta için uygun ve güvenli ise, non-operatif tedavi yaklaşımı desteklenmektedir. Non-operatif konservatif tedavilere örnek olarak, akut apandisit için antibiyoterapi, akut kolesistit için kolesistostomi drenaj, kolanjit için gerekli hallerde PTK drenajı, akut gastrointestinal kanamalarda girişimsel embolizasyon, hatta inkarsere herni için sedasyon altında redüksiyon örnek verilebilir. Bu hastalarda ameliyat gerekirse, uygun KKE kullanılmalı ve sağlık ekibini korumak için önlemler mutlak alınmalıdır. Acil yaklaşım önerileri Tablo 3'de önerilmiştir.

Tablo 3. Genel Cerrahi Acillerine Yaklaşım Önerileri;

Tanı	Öneriler
Akut apandisit	Akut apandisitın medikal tedavi ile izlenebileceğine dair çalışmalar mevcut. Nonkomplike apandisit antibiyotik ile takip edilebilir. Komplike apandisit de apse var ise perkutan drenaj düşünülebilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalar cerrahiye alınacaktır. Mevcut klinik durum ile karar verilmelidir. Laparoskopi, bulaş riski nedeni ile önerilmemektedir.
Akut Kolesistit	Hastanın mevcut kaynakları ve yatak kapasitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Konvansiyonel tedavi önerilir. Perforasyon, apse, sepsis durumunda ilk aşamada perkutan kolesistostomi akılda tutulmalıdır. Cerrahiye gidecek hastalar için laparoskopi tartışmalı olup hasta bazında değerlendirilmelidir.
Akut Pankreatit	Antibiyoterapi ile takip ve tedavi, apse mevcut ise perkutan drenaj önerilir. Tedavi amaçlı endoskopik işlem gerekiyor ise bulaş riski nedeni ile tam KKE kullanılmalıdır.
Koledokolitiazis	Öncelikle konservatif tedavi, ERCP gerekiyor ise tam KKE kullanılmalıdır.
Perianal/perirektal apse	Yüzeyel apseler lokal anestezi altında drene edilebilir. Geniş apseler vakit kaybı olmadan cerrahiye alınmalıdır.
Tromboze Hemoroid	Medikal tedavi ilk planda düşünülmelidir. Masif kanama, tedaviye yanıtsız hastalarda cerrahi düşünülmelidir.
İleus	Brid ileus ve non-mekanik ileuslar medikal tedavi ile takip edilebilir. Ancak mekanik ileus (inkarsere, strangüle herni, kapalı loop obstrüksiyonları, perforasyon) tabloları cerrahi müdahale gerektirecektir.
İnkarsere herni	Hastanın semptomlarının başlangıç zamanına göre sedasyon altında redüksiyon denenebilir.
Divertikülit	Komplike olmayan divertikülit, antibiyotik ile takip edilmelidir. Yaygın pnömoperitoneumlu, pürülan veya fekal peritonit ile başvuran hastalarda cerrahi gecikmeden yapılmalıdır. Hinchey sınıf 1 ve 2 divertikülit, antimikrobiyal tedaviye ek olarak perkutan drenaj ile tedavi edilmelidir. Medikal tedavide başarısız olan hastalar cerrahiye alınmalıdır.
Yumuşak doku enfeksiyonları	Yüzeyel apseler lokal anestezi ile drene edilebilir. Daha geniş, kas komponenti içeren apseler ciddi klinik seyre neden olabilmesi nedeniyle (örn; nekrotizan fasiit) kısa sürede cerrahiye alınmalıdır.
Mezenter iskemi Pnömoeritoneum Travma	Acil cerrahi işlem gerektirir, ertelenemez. Tam KKE ekipman kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

ProMED International Society for Infectious Disease. PRO/AH/EDR> Undiagnosed pneumonia - China (HU): RFI . ProMED-mail, 2020. Retrieved from; <https://promedmail.org/promedpost/?id=20191230.6864153> [Accessed 31 January 2020] .

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al (2020). A novel coronavirus from patients

with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med, 382: 727-33.

Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses-a statement of the coronavirus study group. bioRxiv, Feb 11, <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>

WHO. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) Retrieved from;

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al (2020). Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM, Feb 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

Wang D, Hu B, Hu C, et al (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019

- Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Zhou P , Yang XL , Wang XG, et al (2020) . Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin . *bioRxiv*, Jan 23. doi: 10.1101/2020.01.22.914952
- Holshue ML , DeBolt C , Lindquist S, et al (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *NEJM*, March 5. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
- WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-COVID-19-finalreport.pdf> (accessed February 28, 2020)
- Government of Canada. Interim national case definition: novel coronavirus (2019-nCoV). Available from URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/health-professionals/national-case-definition.html> (accessed April 2020).
- Karaca AS, Özmen MM, Uçar AD, et al (2020). COVID-19'lu Hastalarda Genel Cerrahi Ameliyat Uygulamaları. *Türk J Surg*, 36(1), doi: 10.5578/turkjsurg.202002.
- Wax RS, Christian MD (2020). Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-ncov) patients. *Can J Anaesth*, Feb 12. doi: 10.1007/s12630-020-01591-x.
- Ti LK, Ang LS, Foong TW (2020). What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth*, 1 March. doi: 10.1007/s12630-020-01617-4
- Kamer E, Çolak T (2020). What to Do When A Patient Infected With COVID-19 Needs An Operation: A Pre-surgery, Peri-surgery and Post-surgery Guide. *Türk J Colorectal Dis* doi: 10.4274/tjcd.galenos.2020.2020-3-7.
- American College of Surgeons. COVID-19 and Surgery. COVID-19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care Online March 24, 2020. Retrieved from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>
- The ACPGBI. Urgent Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19.[cited 2020 Mar 29]. Available from: <https://www.acpgbi.org.uk/news/urgent-intercollegiate-general-surgery-guidance-on-COVID-19-19/>
- American College of Surgeons. COVID-19 and Surgery. COVID-19 Guidelines for Triage of Colorectal Cancer Patients Online March 24, 2020. Retrieved from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/colorectal-cancer>
- ENTUK. BAETS statement on COVID-19 and Thyroid Cancer Services. Confidential advice for health professionals to consider when planning thyroid cancer surgical services. (Online, March 2020). Retrieved from: <https://www.entuk.org/baets-statement-covid-19-and-thyroid-cancer-services>
- American College of Surgeons. COVID-19 and Surgery. COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients Online March 24, 2020. Retrieved from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/breast-cancer>
- Çakmak GK, Özmen V (2020) . SARS-CoV-2-2 (COVID-19) Outbreak and Breast Cancer Surgery in Turkey. *Eur J Breast Health*, Apr 1;16(2):83-85. doi: 10.5152/ejbh.2020.300320.
- Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, et al (1992). Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med*. 1992;117(5):415-31.
- Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al (2020). COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic. *Am J Transplant*, Mar 23. doi: 10.1111/ajt.15876.
- Royal College of Surgeons. Updated Intercollegiate General Surgery Guidance on COVID-19, 25th March 2020. Retrieved from: <https://www.rcseng.ac.uk/coronavirus/joint-guidance-for-surgeons-v2/>
- American College of Surgeons. COVID-19 and Surgery. COVID-19 Guidelines for Triage of Emergency General Surgery Patients Updated March 25, 2020. Retrieved from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/emergency-surgery>.
- SAGES Recommendations Regarding Surgical Response to COVID-19 Crisis March 19, 2020 by Julie Miller. Available at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-COVID-19-19/>
- SAGES Webmaster. Resources for smoke & gas evacuation during open, laparoscopic, and endoscopic procedures March 29, 2020. Retrieved from: <https://www.sages.org/resources-smoke-gas-evacuation-during-open-laparoscopic-endoscopic-procedures/>
- Capizzi P J, Clay R P, Battey M J (1998). Microbiologic activity in laser resurfacing plume and debris. *Lasers in Surgery & Medicine*, 23: 172-174.
- Morris SN, Fader AN, Milad MP, et al (2020). Understanding the "Scope" of the Problem: Why Laparoscopy is Considered Safe During the COVID-19 Pandemic. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Apr 2. pii: S1553-4650(20)30171-0. doi:10.1016/j.jmig.2020.04.002.
- Zheng MH, Boni L, Fingerhut A (2020). Minimally invasive surgery and the novel coronavirus outbreak: lessons learned in China and Italy. *Ann Surg*, Mar 26. doi: 10.1097/SLA.0000000000003924.

COVID-19 Salgını ve Vaka Fatalite Hızı Yorumlanması

Arş. Gör. Türker Bekar, Öğr. Gör. Ayşe Nur Usturalı Mut,
Prof. Dr. Meltem Çöl

1. GİRİŞ

2019 yılı Aralık ayında ilk olarak Çin’de tespit edilen (1) COVID-19 salgını 18 Nisan 2020 itibarıyla, dünyada toplam 2.197.593 vaka ve 153.090 ölümle, 205 ülkede devam etmektedir (2). Salgında bugüne kadar meydana gelen tüm ölümlerin toplam vaka sayısına bölünmesiyle hesaplanan vaka fatalitesi %6,97’dir.

Vaka fatalitesi; literatürde “vaka fatalite hızı” (case fatality rate) veya “vaka fatalite oranı” (case fatality ratio) terimleriyle yaygın olarak ifade edilmektedir. Vaka fatalite hızı (VFH) bir hastalıktan ölen insan sayısının, hastalığa yakalanan insan sayısına bölünmesiyle hesaplanır (3). Yüzde olarak hesaplandığında 100 vakaya karşılık kaç kişinin öldüğünü ifade eder. VFH akut gelişen durumlarda kullanımı uygun (3) olan bir virölans ölçütü olup (4), hastalığın şiddetini gösterir (3). Bunun dışında salgınlarda alınacak önlemlerin kapsamını, önlemlerin ne kadar erken alınacağını belirlemede (5), taramaların etkinliği ve tedavinin faydalarını ölçmede de kullanılmaktadır (3).

COVID-19’un ne sıklıkta ölüme yol açtığı sorusunun cevabı; hastane merkezli (6-9) ve toplum tabanlı (10-11) çalışmalar ve kurumsal raporlarla anlaşılmaya çalışılmıştır. Doğrudan bu yayınlardan alınan veya bu yayınların verileri birleştirilerek hesaplanan COVID-19 VFH’leri çok geniş bir aralıktadır.

VFH’nin yorumlanmasıyla ilgili geçmiş salgınlardan elde edilmiş büyük bir bilgi birikimi vardır. COVID-19 salgınında farklı çalışmalar bu konuya değinse de

konunun daha kapsamlı incelenmesi önemli bir ihtiyaçtır. Bu çalışmanın amacı VFH’yi potansiyel olarak etkileyebilecek faktörleri derleyerek, COVID-19 salgınında elde edilmiş verileri bu gözle incelemektir.

2. SALGIN SÜRESİNCE 9 ÜLKENİN COVID-19 VAKA FATALİTE HIZLARI

Türkiye ile birlikte salgının devam ettiği 9 ülkenin 31 Aralık 2019 tarihinden 18 Nisan’a kadar olan vaka ve ölüm verileri Tablo 1’de sunulmuştur (2). Toplam vaka ve toplam ölüm sayıları ile bu sayılardan hesaplanan VFH’ler 10’ar günlük aralarla gösterilmiştir. (Ülkelere ait güncel VFH’lere Tablo 4’te değinilmiştir.)

Salgının ilk zamanlarındaki değerler incelendiğinde; az sayıda vaka ile yapılan hesaplamalarda Fransa ve İran’da en yüksek fatalite hızları gözlenmiştir. Zaman içinde kimi ülkelerde fatalite hızlarında artış söz konusudur. Salgının önemli bir safhasını geride bırakan Çin’de fatalite hızları zamanla artış gösterse de tüm dünya için hesaplanan %6,97’lik hızdan daha düşük kalmış, İtalya, Fransa ve İspanya’da ise son 10’ar günlük periyotlarda görülen artışlarla dünya ortalamasından daha yüksek (%7,6-15,1) değerler saptanmıştır. Güney Kore, Almanya ve Türkiye’de ise tespit edilen vaka sayıları birbirinden çok farklı olmasına rağmen VFH’ler düşük seyretmektedir. Tabloya göre ABD ve Japonya’da net bir patern izlenmese de tüm dünya için hesaplanan fatalite hızlarından düşük değerler saptanmıştır.

Farklı çalışmalardan (6-11) hesaplanan VFH'lerin geniş bir aralıkta olmasının yanında; salgının farklı dönemlerinde veya farklı coğrafyalarda da fatalite sonuçları değişkenlik göstermektedir. Bu durum göz önüne alındığında, bu sonuçları değerlendirmek için VFH'ler üzerine etkili olan faktörlerin incelenmesi önemlidir.

2.1. Vaka Fatalite Hızlarındaki Farklılıkların Nedenleri

2.1.1. Zamanla Değişim - Salgının İlk Dönemleri

Salgının erken dönemlerinde ciddi vakaların tespiti hafif şiddetteki vakalara göre daha kolaydır. Tanısal kapasiteler yeterli olsa bile, sağlık profesyonellerinin hafif ve asemptomatik vakalardan şüphelenmeme, bu vakaları tanımama veya diğer hastalıklardan ayıramama ihtimali vardır. Bu tip durumlarda VFH olduğundan daha büyük hesaplanacaktır (5,10,12,13). Tanısal hizmetlerle ilgili olan bu durumun özellikle salgının ilk dönemlerinde göz önüne alınması gerekir. Salgının ilk dönemlerinde ölüm tespiti sorunlarının yaşandığı olası bir durumda ise VFH'ler olduğundan daha düşük hesaplanabilir. Salgın ilerledikçe tanı konulmadan meydana gelen ölümlerin fark edilmesi sayesinde VFH gerçek değerine yaklaşacaktır.

Fransa ve İran'da COVID-19 salgınının ilk zamanlarında yüksek fatalite hızları gözlemlendikten sonra, ileriki dönemlerde hesaplanan değerlerde düşme gerçekleşmiştir. Bu durum salgının başlarında ciddi vakaların daha kolay tespit edilmesi sonucunda fatalite hızlarının arttığı önermesi ile uyumludur. Fakat bu tip durumlarda ikinci olarak akla gelmesi gereken ihtimal; ileride bahsedilecek olan sayısal yetersizliklere bağlı hesaplama hatalarıdır.

Devam eden bir salgında belli bir zamana kadar tespit edilmiş vakaların bazıları iyileşmiş, bazıları da ölmüştür. Bazı vakalar ise hala hastadır ve hastalığın nasıl sonuçlanacağı belli değildir.

Toplum tabanlı olarak tanı konmuş herkesin paydada yer almasıyla yapılan fatalite hesaplamalarında hastalığı devam eden ve henüz iyileşmemiş vakalar da paydada yer alır. Hasta bireylerin tümünün ölme ya da iyileşme sonucuna ulaşması beklenmeden yapılan hesaplamalarda henüz hastalığı devam eden tüm vakaların kurtulacağı varsayılmış olur; bu nedenle de VFH olduğundan daha küçük hesaplanır (10,12,14). Sonuçlanmamış vakalar çoğunlukta olacağı için yayılma hızının günden güne arttığı salgının erken dönemleri; bu tür bir hatanın fatalite değerleri üzerinde en etkili olduğu zamanlardır. VFH'nin düşük hesaplanmasıyla etken virülansının ciddiyeti de azımsanmış olur. Böyle durumlarda vaka ile ölüm arasındaki gecikme zamanını da dahil ederek fatalite hesaplamaları yapmak mümkündür (10,12,14).

Salgının ileri dönemlerinde ise daha önceden kurtulacağı varsayılan hastalarda meydana gelen ölümlerle fatalite hızları gerçek değerine yaklaşacaktır. Bu tip bir durum elde başka veri yokken hastalığın virülansının artması olarak yorumlanmamalıdır (5).

Salgınlara ilk dönemlerinde VFH'lerin gerçekten yüksek olabildiği durumlar da vardır. Bunların ilki etkenin iteratif olarak üremesine bağlı virülansın zamanla düşmesidir (15). VFH'lerin gerçekten yüksek olabildiği bir diğer mekanizma da hastalığı en şiddetli geçirecek grupların salgının ilk dönemlerinde topluma oranla daha sık hastalanması olabilir.

Farklı ülkelerdeki VFH farkları incelenirken virülans artışı ihtimalinin de akılda tutulması gerekir. 18 Nisan itibarıyla dünyadaki tüm vakalardan hesaplanan COVID-19 VFH (%6,97), salgının uzun süredir devam ettiği Çin için hesaplanan hızdan (%5,53) daha yüksektir. Ancak SARS-CoV2'nin daha virülan bir tipe derive olduğu ile ilgili şu an için yeterli kanıt yoktur (16,17).

Tablo 1. Ülkelerin toplam vaka ve toplam ölüm sayıları ile bu sayılardan hesaplanan VFH'ler

	Çin	Fransa	Almanya	İran	Japonya
İlk vaka*	31 Aralık(2)	24 Ocak	27 Ocak	19 Şubat	15 Ocak
10 gün başına ortalama vaka**	7.617	12.853	16.761	13.474	1.031
	Vaka Ölüm VFH	Vaka Ölüm VFH	Vaka Ölüm VFH	Vaka Ölüm VFH	Vaka Ölüm VFH
10. gün	59 0 0	6 0 0	11 0 0	388 34 8,76	2 0 0
20. gün	216 3 1,39	11 0 0	15 0 0	7161 237 3,31	20 0 0
30. gün	5994 132 2,20	12 1 8,33	17 0 0	18407 1284 6,98	29 1 3,45
40. gün	34625 723 2,09	212 4 1,89	684 0 0	38309 2640 6,89	132 1 0,76
50. gün	72508 1869 2,58	3661 79 2,16	6012 13 0,22	64586 3993 6,18	268 6 2,24
60. gün	78927 2790 3,53	19856 860 4,33	42288 253 0,60		737 21 2,85
70. gün	80859 3122 3,86	59105 4503 7,62	95391 1434 1,50		1128 42 3,72
80. gün	81130 3249 4,00	95403 14393 15,09	130450 3569 2,74		2617 63 2,41
90. gün	82059 3304 4,03				7255 102 1,41
100. gün	82784 3337 4,03				
110. gün	83785 4636 5,53				

	Türkiye	İtalya	ABD	İspanya	Güney Kore
İlk vaka*	11 Mart(18)	30 Ocak	20 Ocak	31 Ocak	20 Ocak
10 gün başına ortalama vaka**	20.670	21.827	78.895	24.111	1.184
	Vaka Ölüm VFH	Vaka Ölüm VFH	Vaka Ölüm VFH	Vaka Ölüm VFH	Vaka Ölüm VFH
10. gün	670 9 1,34	3 0 0	5 0 0	2 0 0	4 0 0
20. gün	10827 168 1,55	3 0 0	12 0 0	2 0 0	24 0 0
30. gün	42282 908 2,15	888 21 2,36	15 0 0	66 0 0	31 0 0
40. gün		9172 464 5,06	66 0 0	1639 35 2,14	2022 13 0,64
50. gün		41035 3407 8,30	754 26 3,45	19980 1002 5,02	7382 51 0,69
60. gün		97689 10781 11,04	14250 150 1,05	85195 7340 8,62	8565 91 1,06
70. gün		139422 17669 12,67	143025 2509 1,75	152446 15238 10,00	9583 152 1,59
80. gün			432132 14817 3,43		10384 200 1,93
90. gün					10653 232 2,18

*Türkiye ve Çin dışındaki günler için kaynak olarak wikipedia.org (19) internet sitesi kullanılmıştır. ECDC veri setinde (2) ilk vakalar; Fransa, Almanya, İran, Türkiye, İtalya, ABD ve İspanya'da tablodakinden 1 gün sonra yer almaktadır. 10 günlük zaman kesitlerinin başlangıcında 1. gün olarak veri setindeki bu tarihler kabul edilmiştir.

** Toplam vaka üzerinden hesaplanmıştır.

2.1.2. Popülasyonlar Arası Farklar

VFH'nin yüksekliği; demografik ve genetik özellikler ile genel sağlık durumu (15) gibi faktörlerle de ilişkili olabilir. Toplumların kronik hastalık yükü, yaşlı nüfus yüzdesi, malnütrisyon sıklığı, yoksulluk, engellilik vb. (20) kırılman nüfus yüzdesi; duyarlı grupların yoğunluğunu gösterir. Benzer şekilde CDC'nin şiddetli COVID-19 için tanımladığı riskli gruplar; yaşlılar, uzun süreli bakımevlerinde yaşayanlar, kronik akciğer hastalığı, diyabet, ciddi kalp hastalığı, diyaliz ihtiyacı olan kronik böbrek hastalığı ve karaciğer hastalığı olanlar, morbid obezler ve bağışıklığı zayıflamış kişilerdir (transplantasyon, HIV, sigara içme, kanser tedavisi vb. nedenlerle) (21). Kızamık hastalığı için de malnütrisyon, bağışıklanmama gibi toplumlara atfedilebilir özellikler, yüksek vaka fataliteleri ile ilişkili bulunmuştur. En büyük

değerler ise izole popülasyonlardan elde edilmiştir (22).

COVID-19 salgınında fatalitenin yaşla ilişkisi incelendiğinde; hastalık genç nüfus için de ölümcül bir tehdit olmakla birlikte ileri yaşta olanlar için çok ağır bir tablo söz konusudur (Tablo 2). Ülkeler arası yaşlı nüfus oranları incelendiğinde; 2018 Dünya Bankası verilerine göre (23) dünyada yaşlı (≥ 65 yaş) nüfusu en yoğun olan iki ülke; %28 ile Japonya ve %23 ile İtalya'dır (23). İncelenen diğer ülkeler için yaşlı nüfus oranları; Türkiye'de %8, Almanya'da %21, Fransa'da %20, İspanya'da %19, ABD'de %16, Güney Kore'de %14, Çin'de %11 ve İran'da %6'dır (23). Ülkelere özel VFH'lerin yaşlı nüfus oranlarıyla ilişkisi ihtimal dahilinde olsa da tam olarak korelasyon gösterdiğini söylemek mümkün değildir.

İtalya'dan 159.107 (24), Çin'den 44.672 (11), Güney Kore'den 10.653 (25) ve İspanya'dan 122.487 (26) vakanın dahil edildiği hesaplamalarda bazı yaş gruplarına ait COVID-19 VFH'leri Tablo 2'de gösterilmiştir. VFH'si en yüksek ülkelerden olan İtalya ve İspanya'da; yaş gruplarına özel hesaplanan fataliteler de yüksektir. Her ne kadar yaşlı popülasyonlarda fatalite hızlarının yüksek olması beklense de (27) bu bulgulara göre vaka fatalitesi yüksekliğinin yalnızca yaşlı nüfusun yoğunluğuna atfedilemeyeceği açıktır.

Tablo 2. İtalya, Çin, Güney Kore ve İspanya verileriyle hesaplanan VFH'ler (%)

Yaş Grubu	İtalya (24)	Çin (11)	Güney Kore (25)	İspanya (26)
30-39	0,3	0,2	0,1	0,3
40-49	0,9	0,4	0,2	0,6
50-59	2,5	1,3	0,8	1,3
60-69	9,5	3,6	2,5	4,4
70-79	24,1	8,0	9,7	13,9
≥80	28,8	14,8	23,3	24,5

Yoksul toplumlarda sağlık hizmetlerine erişimdeki eksiklikler dışında; beslenme, barınma, ısınma, temiz su ve sanitasyon hizmetlerinde yetersizlikler mevcuttur. Yoksulluk ve beraberinde gelen zorlu yaşam koşulları nüfusun uzun zamandır devam eden bir sorunu olabileceği gibi salgının etkileri nedeniyle daha kötü bir hale de gelebilir. Salgınlar sağlık harcamalarını arttırabilir (28) ve ekonomiye de önemli zararlar verebilir. Bu durumun bir örneği fakirlikle ilişkili en önemli hastalıklardan biri olan tüberkülozun, en kötü etkilenen ülkelerin Gayri Safi Yurt İçi Hasıllarına %7 kadar bir yük getirmesidir (29). Salgının ekonomi üzerine olan olumsuz etkileriyle derinleşen yoksulluk duyarlı nüfusun artışına ve yüksek fatalite hızlarına neden olacaktır.

Ülkelerdeki mevsimsel faktörler; etkene, konağa ve bulaşma yoluna ait özellikleri etkileyerek VFH'yi değiştirebilir. Virüsün canlı kalma süresinin kısalması ve damlacık özelliklerindeki değişimler (30) ile viral yükte meydana gelebilecek olası azalmaların hastalığın ciddiyeti üzerine etkili olması muhtemeldir (31). Bulaşıcı hastalıklarda çevresel faktörlerin vaka fatalitesi üzerine etkileri henüz iyi belgelenmemiş olsa da ultraviyole radyasyonun influenza fatalitesini azalttığı (32),

hava kirliliğinin ise SARS fatalitesini arttırdığı (33) gösterilmiştir.

2.1.3. Sağlık Hizmeti Talebine Bağlı Farklar

Daha önce ele alınan; ciddi vakaların daha erken tespit edildiği varsayımına ek olarak, bu vakaların salgının her döneminde sağlık hizmeti başvuruları ve tanı alma ihtimalleri de fazla olacaktır (34). Her iki durumda da benzer şekilde VFH'ler daha büyük hesaplanacaktır. Eğer salgın süresince ölenler; ölümün salgına neden olan hastalığa bağlı olarak meydana gelip gelmediği açısından inceleniyor ise; vaka sayılarından ziyade ölüm sayılarının gerçeğe daha yakın olacağı düşünülebilir. COVID-19 salgınında ülkelerdeki VFH'lerin beklenmedik derecede düşük olması, ölümlerin tespitindeki eksikliklerden ziyade genişleyen salgın dinamiği vb. faktörlerle yorumlanmalıdır.

2.1.4. Sağlık Hizmeti Yeterliliğine Bağlı Farklar

VFH'ler yalnızca hastalığın ciddiyetini değil, sağlık hizmetlerinin yeterliliğini de ölçebilir (3). Sağlık sisteminin yoğunluğu ve tanı - tedavi imkanlarının kısıtlı olması (12) gibi durumlarda vaka fataliteleri yüksek olacaktır. Etkili tarama, erken tanı ve tedavi hizmetleri sayesinde yeni vaka ve ölüm sayıları kontrol altına alınan popülasyonların ise fatalite hızlarının düşük olması beklenir.

Hızla genişleyen salgınlarda vaka sayısının ani artışına bağlı VFH düşmesinin ön koşulu tanısıal imkanların yeterli olmasıdır. Tarama hizmetleri, etkili yapıldığında fatalite hesaplamalarını farklı yollarla etkiler. Kısa vadedeki hesaplamalarda paydanın (toplam vaka sayısı) daha doğru bir değer almasını sağlayarak VFH'yi düşürür. Uzun vadede ise vakaların hastaneye başvuru yapmadan önce tespit edilmesini sağlayarak tedavi hizmetlerinin başarısını artırır ve fataliteyi azaltır. Tanısıal imkanlarda eksiklik durumunda ise vakalar ancak ilerlemiş halde tespit edilecek ve fatalite de artacaktır.

Taramalar sayesinde vaka sayılarının hızlıca artması tek başına olumsuz bir gösterge değildir, aksine toplumda bulaştırmaya devam eden vakaların tespit edilip sağlıklı kişilerle temasının durdurulduğunu (veya durdurulma potansiyeli olduğunu) gösterir. Bu müdahale ile toplumda

bulaştırmaya devam eden kişi sayısı azalır ve salgının büyümesinde yavaşlama sağlanır. Eğer asemptomatik dönemde saptanan vakaların tedavisi ek bir yarar sağlamıyorsa; taramayla saptanan vakalar ile semptomatik olunca saptanan vakaların VFH'leri benzer olacaktır. Vakaların ancak öldüğünde tespitinin sağlandığı zamanlarda tespit edilemeyen çok sayıda vakanın toplumda bulaştırmaya devam etmesi olasıdır. Sonuç olarak VFH'nin vaka tespiti yetersizliklerine bağlı yüksek olması; salgının kontrol altına alınmasının güç olacağıyla ilgili önemli bir veri olabilir.

Tedavi edici hizmetlerin yetersizliği ise vaka yönetimindeki sorunlarla birlikte ölüm sayısını ve fatalite hızlarını arttıracaktır. Koruyucu ve tedavi edici hizmetler bir bütündür, koruyucu sağlık hizmetlerinin başarısı tedavi edici hizmetlerin devamlılığı için önemlidir. Salgının başlarında tedavi edici hizmetler yeterli olsa bile halk sağlığı hizmetlerinin eksikliğinin yol açtığı aşırı yoğunluk başladığında tedavi edici hizmetler de yetersiz kalabilir. Başlarda koruyucu hizmetlerin aksaması ve vaka sayısının çok hızlı artmasına bağlı olarak gerçek değerinden düşük hesaplanan vaka fatalitesi

hızları; tanı ve tedavi hizmetlerinin aksamasıyla da kaçınılmaz olarak artacaktır.

COVID-19 salgınında Tablo 1'deki ülkeler incelendiğinde, Çin dışında salgını sınırlamada en başarılı olanların; Japonya ve Güney Kore olduğu söylenebilir. Güney Kore'nin her 10 gün başına ortalama vaka sayısı; 1.184, Japonya'nın ise 1.031 vaka olmuştur. Güney Kore'nin salgın ilerlemesini durdurmasındaki başarısı, katı uygulamalardan ziyade geniş ölçekte yaptığı taramalara (Tablo 3) ve etkili temaslı tespitine atfedilmektedir (35). Gerçekten de Güney Kore şu ana kadarki toplam 10.653 vakasına rağmen 554.834 test gerçekleştirmiş ve incelenen ülkeler içinde pozitif test / toplam test oranı en düşük (%1,92) ülke olmuştur. Bu açıdan Güney Kore salgının düşük bir hızla yayıldığı fakat tarama çalışmalarıyla hafif vakaların bile tespitinin sağlanarak fatalitenin düşük kaldığı duruma güzel bir örnek olmuştur. Japonya'da ise görece az sayıda test gerçekleştirilmiştir. Japonya'daki durum; taramaların hedef gruplara yapılmasına, okulların hızla kapatılmasına ve bulaşma ihtimalini azaltan davranış değişikliklerine atfedilebilir (36).

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen bazı ülkelerde gerçekleştirilen toplam test ve pozitif test sayıları

	Tarih*	Nüfus (37)	Test Sayısı	Test / Nüfus (%)	(+) Test Sayısı	(+) Test / Toplam Test Oranı (%)	Güncel VFH (18 Nisan)
Fransa (39)	12 Nisan	65.273.511	365.589	5,60	89.142	24,38	17,10
İspanya (40)	13 Nisan	46.754.778	930.230	19,90	169.496	18,22	10,36
Almanya (41)	15 Nisan	83.783.942	1.728.357	20,63	132.766	7,68	3,00
İran (40)	18 Nisan	83.992.949	330.137	3,93	80.868	24,50	6,24
İtalya (42)	18 Nisan	60.461.826	1.305.833	21,60	175.925	13,47	13,19
Güney Kore(25)	18 Nisan	51.269.185	554.834	10,82	10.653	1,92	2,18
ABD (43)	18 Nisan	331.002.651	3.698.534	11,17	722.182	19,53	5,28
Japonya (44)	18 Nisan	126.476.461	111.325	0,88	9.795	8,80	1,57
Türkiye (45)	18 Nisan	84.339.067	598.933	7,10	82.329	13,75	2,52

* Test ve pozitif test sayılarının ait olduğu tarih

** Nüfus sayıları UNdata'dan (37), test ve pozitif test sayıları ülkeler için belirtilen kaynaklardan, güncel VFH değerleri ise 18 Nisan tarihli ECDC veri setinden (2) elde edilmiştir.

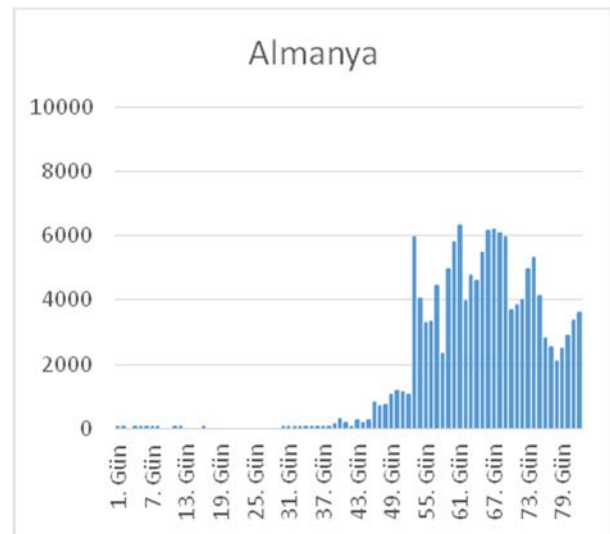
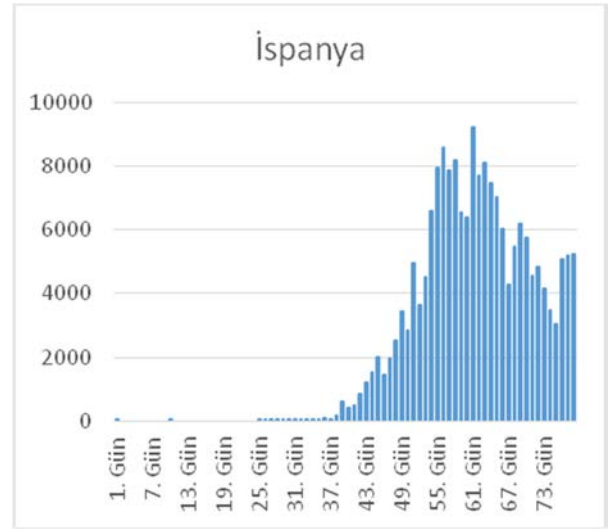
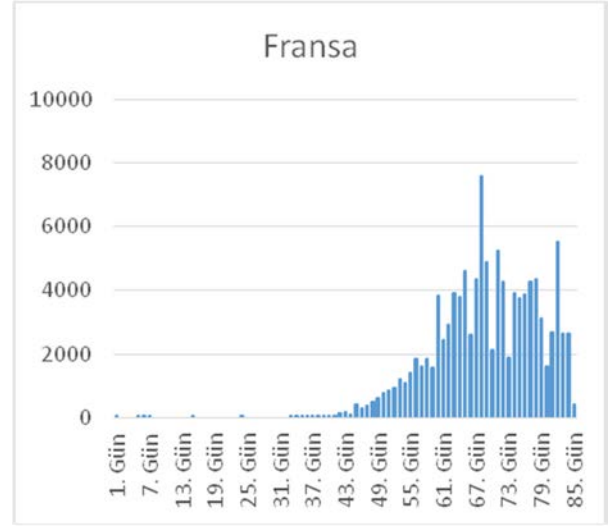
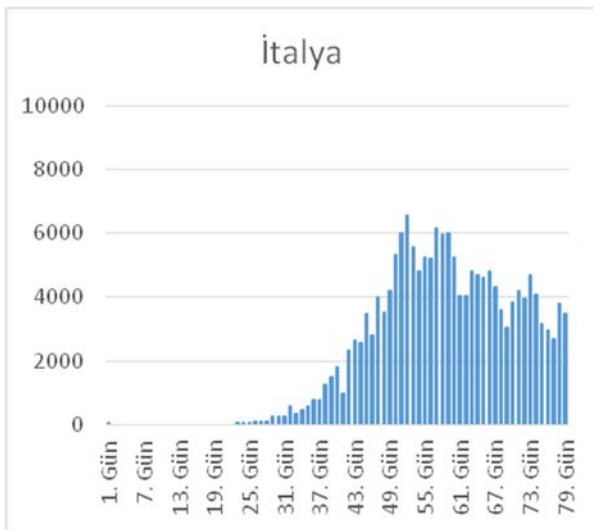
Güney Kore dışında düşük vaka fatalite oranları ile dikkat çeken bir diğer ülke Almanya'dır. Fakat farklı olarak Almanya'da çok daha fazla sayıda (15 Nisan itibarıyla 132.766) vaka tespit edilmiştir. Toplam 1.728.357 test gerçekleştirilen Almanya'da pozitif test / toplam test oranı %7,68'dir. Bin kişi başına 20,63 test gerçekleştiren Almanya; incelenen ülkeler içinde nüfusuna göre en fazla test gerçekleştiren iki ülkeden biridir. Bu açıdan

Almanya; salgının hızla yayılmasına rağmen vaka tespitini iyi gerçekleştirerek vaka fatalitelerinin düşük kaldığı ülkelere örnektir. Ülkede erken tespit edilmiş vakaların kliniği ağırlaşmış ölümler gerçekleştiğinde fatalite hızları bir ölçüde artacaktır. Fakat olası tedavi imkanlarının artması ve normalde hiç tespit edilemeyecek hafif vakaların tespit edilmesi sonucunda hesaplanan fataliteler yine de genel değerlerden düşük kalacaktır. Almanya'da

tespit edilen vaka sayılarının hızla artması, geniş ölçekte taramalar yapılmasına rağmen bulaşmanın engellenmesine yönelik daha fazla koruyucu uygulamaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Fakat bu artış hızı son günlerde aynı şekilde devam etmemektedir (Resim 1). Tanısal kapasite sınırına ulaşılmadığı varsayılırsa; 22 Marttan beri devam eden kısıtlama tedbirlerinin (38) 28. gününde olan Almanya’da salgının daha hızlı büyümesi son günlerde engellenmiş görünmektedir.

Etkin tarama hizmeti yürütüldüğü düşünülen ülkelerde yapılan test sayılarına ait veriler mevcutken, taramaların kimlerde gerçekleştirildiği bilgisi net değildir. Oysa salgınla mücadelede; riskli ve temaslıların belirlenmesiyle taramaların doğru kişilere yapılması esastır. Bu şekilde yapılan taramalar sadece daha fazla vakanın erken tespitini ve fatalite hesaplamalarındaki paydanın artmasını değil, aynı zamanda salgın yayılma hızının kontrolünü de sağlayacaktır.

Son günlerde İspanya, İtalya ve Fransa’da günlük yeni vaka sayılarında düşme gözlenirse de hesaplanan fataliteler dünya genelindeki fatalite değerlerinden daha yüksektir. Üç Avrupa devletinde salgın yüksek fatalitelerle seyrederken yakın coğrafyada ve benzer zamanda Almanya’da hesaplanan değerlerin daha düşük olması; bu 3 ülkedeki fatalite yüksekliğinin önlenebilir sorunlardan kaynaklanma ihtimalini güçlendirmektedir.



Resim 1. Dört Avrupa ülkesinin salgın eğrileri (ilk vaka görülme tarihi ile 18 Nisan arasında)

ABD’de salgının 70. gününde 143.025 olan vaka sayısı 10 günde yaklaşık 3 katına çıkmıştır. Yakın zamanda tespit edilmiş olan vaka sayısının fazla olması ve fatalite hızının da %5,29 bulunması; fatalitenin ilerleyen günlerde İtalya, Fransa ve İspanya’da saptanan değerlere yaklaşacağı konusunda bir ipucudur. ABD her ne kadar dünyada en fazla taramayı gerçekleştiren ülke (40) olsa da taramaların vakaların büyük çoğunluğunu kapsayacak şekilde yapıldığına dair net bir veri yoktur.

COVID-19 salgınında Güney Kore ve Almanya’da olduğu gibi Türkiye’de de düşük vaka fatalite hızları dikkat çekmektedir. Türkiye’de 10. ve 20 günün sonundaki fatalite hızları %1,34 ve %1,55 iken 18 Nisan itibarıyla 82.329 toplam vakaya karşılık 1.890 ölüm gerçekleşmiştir, bu değerlerle hesaplanabilecek güncel VFH %2,30’dur (45) (bir gün geriden gelen ECDC kayıtlarına göre de %2,52). Türkiye’de özellikle ilk zamanlarda görülen daha düşük VFH’lerden sorumlu olabilecek ilk sebep vaka henüz iyileşip iyileşemeyeceği bilinmeyen vakaların paydada yer almasıyla yapılan hesaplamalarda vaka fatalitesinin düşük olmasıdır. 18 Nisan itibarıyla ölen 1.890 kişi ve iyileşen 10.453 kişi haricinde klinik sonucu bilinmeyen 69.986 hasta da fatalite hesaplamasının paydasında yer almaktadır ve bu gruptan gerçekleşecek ölümler fatalite hızlarının artmasına neden olacaktır (45). Fakat Türkiye için hesaplanan VFH’ler salgının hızla devam ettiği İtalya, Fransa, İspanya ve ABD’de saptanan değerlerden daha düşüktür. Bu durum Türkiye’de vakaların ciddi aşamalara gelmeden tespit edilmesine bağlı olabilir.

Fatalitenin düşük çıkmasına sebep olabilecek bir diğer konu ise vakaların tespitinden ziyade ölümlerin tespitlerinde eksiklik yaşanmasıdır. Fakat bu tip bir hata daha ciddi vakaların daha kolay tespit edildiği varsayımıyla ters düşmektedir.

Ayrıca Türkiye’de yaşa özel fatalite hızlarının karşılaştırılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Türkiye’de yaşa özel COVID-19 ölüm hızları

bilinmemektedir. Paylaşılan grafiklere göre kabaca değerlendirildiğinde; bir miktar yüksek değerlerle uyumlu olduğu söylenebilir. Bu durum yaş gruplarındaki kronik hastalık varlığı ve genel sağlık durumu ile de ilgili olabilir.

Bunun dışında Türkiye görece salgınla geç karşılaşan bir ülkedir ve önemli bir bilgi birikimi devralmıştır. Buna bağlı olarak tedavi hizmetlerinde gelişim sağlanması fataliteyi düşüren önemli bir etken olabilir. Fakat şu anki düşük fatalite hızlarının birden fazla nedeni vardır ve gelecekte de sonuçlanan (ölen veya iyileşen) vakaların artmasıyla gerçekleşecek fatalite artışının nedeni tedavinin başarısızlığı olmayacaktır. Türkiye’de tanı ve tarama imkanlarının varlığıyla vaka tespitinin gerçekleştirilebilmesi, alınacak diğer koruyucu önlemlerle birleştirildiğinde; ülke için salgınla mücadelede umut vadetmektedir.

2.1.5. Pandemi Hazırlık Durumu

Her olağan dışı durumda geçerli olduğu gibi, salgınlarda da hazırlıklı olan toplumların başarı sağlamaları daha olasıdır. Salgına hazırlık konusunda 2019 yılında DSÖ iş birliğiyle Küresel Sağlık Güvenlik İndeksi (Global Health Security Index - GHSI) (46) adında bir indeks geliştirilmiştir. Geliştirilme amacı ülkelerin epidemi ve pandemi tehditlerine karşı mücadele kapasitesini ölçmektir. İndeks raporlarında; değerlendirilen 195 ülkeden hiçbirinin pandemilere tam olarak hazır olmadığı, dünyada da genel olarak pandemilere hazırlık durumunun zayıf olduğu ifade edilmiştir (46).

Küresel Sağlık Güvenlik İndeksi; Önleme, Erken tespit ve bildirim, Hızlı yanıt, Sağlık sistemi, Uluslararası normlara uyum ve Risk ortamı olmak üzere 6 başlık altında incelenmiştir. Alt başlıklara ve ülkenin genel hazırlık durumuna 100 üzerinden puanlar verilmiştir. Yüksek puanlar daha iyi mücadele kapasitesi anlamına gelmektedir. İncelenen ülkelerin Küresel Sağlık Güvenlik İndeksi genel puanları ve 6 alt bileşenine ait puanlar Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Ülkelerin Küresel Sağlık Güvenlik İndeksi puanları

	İran	Çin	Türkiye	İtalya	Japonya	İspanya	Almanya	Fransa	Güney Kore	ABD
Genel puan	37,7	48,2	52,4	56,2	59,8	65,9	66,0	68,2	70,2	83,5
1.Önleme	44,7	45,0	56,9	47,5	49,3	52,9	66,5	71,2	57,3	83,1
2.Erken tespit ve bildirim	37,7	48,5	45,6	78,5	70,1	83,0	84,6	75,3	92,1	98,2
3.Hızlı yanıt	33,7	48,6	49,0	47,5	53,6	61,9	54,8	62,9	71,5	79,7
4.Sağlık Sistemi	34,6	45,7	45,7	36,8	46,6	59,6	48,2	60,9	58,7	73,8
5.Uluslararası normlara uyum	28,7	40,3	64,3	61,9	70,0	61,1	61,9	58,6	64,3	85,3
6.Risk ortamı	50,3	64,4	56,5	65,5	71,7	77,1	82,3	83,0	74,1	78,2

Genel olarak GHSI puanı en düşük ülkeler İran ve Çin, en yüksek olanlar ise ABD, Güney Kore ve İtalya dışındaki Avrupa ülkeleridir. GHSI puanı düşük ülkelerden olan Çin; COVID-19 salgınında yeni vaka sayısını kayda değer ölçüde azaltmış, Güney Kore ve Japonya ise düşük vaka sayıları ve düşük fatalite hızları ile seyretmektedir. GHSI skorları batılı ülkelerden daha düşük hesaplanan Çin ve Japonya; salgının bu safhasına kadar batılı ülkelerden daha iyi durumda görünmektedir. Tam tersine pandemi hazırlığının her alt başlığında yüksek puanlara sahip ABD an itibarıyla incelediğimiz 10 ülke içinde; en yüksek vaka sayısına, 10 gün başına ortalama vaka sayısında en yüksek değere (78.895/10 gün) sahiptir. Fatalite hızlarında ise incelenen ülkeler içinde orta sıralardadır (Tablo 1 ve 3). Ülkelerin pandemi hazırlıklarıyla ilgili kapasitelerinin, salgınla mücadelede önemli yeri olsa da salgın sürecinde gerçekleştirilen eylemlerin bu kapasiteden bağımsız olarak mücadelenin başarısında daha önemli bir yeri olduğu anlaşılmaktadır. Ülkelerin geçmişten gelen bilgi birikimi ve tecrübeleri yeni bir salgına hazır olma durumunu etkileyebilir. Bu bilgi ve tecrübeler Küresel Sağlık Güvenlik İndeksi'nin hesaplamalarına yansımamış olabilir. 2002 yılında başlayan SARS salgınında en fazla vaka görülen Çin'de (47) ve MERS salgınında 2. en sık vaka saptanan Güney Kore'de (48) bu salgınlardan elde edilmiş önemli deneyimler vardır. Bu ülkelerde edinilen deneyimlerin COVID-19 salgını için gereken önlemlerin alınmasını hızlandırmış olması muhtemeldir. Aynı şekilde vatandaşların önlemleri uygulamadaki deneyimleri ve uyumları da bu ülkelerde şu ana kadar gözlenen başarılarla kilit rol oynamış olabilir.

2.1.6. Kayıt ve Bildirim Sistemine Bağlı Farklar

Kayıt ve bildirim sistemlerinden kaynaklanan her türlü sorun; VFH'lerin gerçek değerinden daha düşük veya yüksek hesaplanmasına neden olabilir. Kayıt sistemine bağlı VFH değişimleri sadece sayısal eksiklikler nedeniyle değil, vaka veya ölümlerin kayda geçme süresindeki farklılıklara bağlı da olabilir. COVID-19 salgınında ilk test sonucu negatif olan, semptomları, klinik ve radyolojik bulguları COVID-19'a benzeyen ve ölümle sonuçlanan vakaların kayıt ve bildirim sisteminde COVID-19 olarak görünmemesi VFH'nin daha düşük hesaplanmasına neden olabilir.

2.1.7. Hesaplama Hataları

Doğru vaka ve ölüm sayıları ile hesaplanan VFH'lerin tam olarak gerçek değerleri gösterdiğini

iddia etmek bile her zaman mümkün değildir. VFH bir tür orandır ve gerçek değerinin saptanması için paydasında belli miktarda vaka bulunması gerekir. Dünyadaki tüm vakalar dahil edilerek yapılan hesaplamada 18 Nisan tarihine ait vaka fatalitesi %6,97'dir. Her ülkede görülen vaka sayısı bu oranı saptamak için yeterli olmayabilir. Ülkelerde az vaka olduğu zamanlarda ülkeye özel vaka fatalitesi hesaplamasının hatası daha büyük olacaktır.

Vaka sayısı örneklem, ölüm sayısı ise örneklemde tespit edilmeye çalışılan, belli bir sıklığa sahip durum olarak ele alınırsa; toplumda belli bir sıklıktaki durumu saptamak için kullanılan örneklem hesabı formülüne (49) göre; %95 güven düzeyinde, %6,97'lik bir fataliteye; vaka sayısı 100 olduğunda $\pm 4,99$, 1.000 olduğunda $\pm 1,58$, 10.000 olduğunda ise $\pm 0,50$ 'lik bir hoşgörülebilir hata (d) ile ulaşılabilecektir. Vaka sayısının azlığına bağlı olabilecek hatalar daha ciddi vakaların daha kolay tespit edilmesine bağlı hatalar gibi salgının erken dönemlerinde geçerlidir.

COVID-19 salgını örneğinde incelenen 10 ülkenin güncel vaka sayıları yeterli olup bu tip bir hataya ihtimal bırakmasa da vaka sayısının az olduğu günlerdeki VFH farklılıklarının hesaplama kaynaklı bir hata olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Tablo 1'de 10 günlük aralarla gösterilen VFH'lerden Fransa'da 30. gün sonunda gözlenen %8,3'lük değer bu tip bir hataya örnek olabilir.

Farklı zaman ve toplumlardaki VFH farklılıklarının olası nedenleri, bu nedenlerin de altında yatan temel sebepler, farklılıkların görüldüğü salgın dönemleri ve gerçekleşen VFH değişimleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

2.2. Vaka Fatalite Hızlarında Düzeltme Yapılması

Geçmiş salgınlarda araştırmacılar asemptomatik ve tanı almamış kişileri hesaplamalara dahil etmek amacıyla düzeltmeler yaparak enfeksiyon fatalite riskini hesaplamışlardır (50,51). VFH'den farklı olarak formülünün paydasında asemptomatik ve tanı almamışların da olması nedeniyle; enfeksiyon fatalite riski her zaman VFH'den daha küçük bir değer alır (52). Vaka tanımından yola çıkarak sadece test ile doğrulanmış vakaların değil; semptomatik tüm vakaların paydada olmasıyla ise "semptomatik vaka fatalite oranı" (symptomatic case fatality ratio - sCFR) hesaplanabilir (53).

VFH'yi düzeltmek amacıyla yaygın kullanılan yöntemlerden bir diğeri ise; vaka ve ölüm zamanları arasındaki zaman farkından oluşan hataları önlemek için gecikmeli tahminler (delayed estimates) kullanılmasıdır. Vakanın ortaya çıkışı ile ölüme kadar geçen ortalama süre tahmin edilebilirse; bu süre kadar önceki vaka sayısı kullanılarak bu tip düzeltilmiş hesaplamalar yapılabilir (10,12,54).

Salgınlarda klasik veri kaynaklarını kullanmak yerine anket çalışmaları (55,56) veya yakala - tekrar yakala (capture recapture) yöntemi (54,57)

ile veri toplamak, verileri belirlenmiş katsayılarla çarpıp (54,56) gibi yöntemler de kullanılabilir. Farklı çözümler için daha sofistike yöntemlerle gerçekleştirilen analizler de kullanılmaktadır (54).

Fakat hangi tür analiz veya düzeltme kullanılırsa kullanılsın VFH hesaplamasındaki bir adet hata düzeltilebilirken, diğer birçok hata kaynağı varlığını güçlü bir şekilde devam ettirecektir. Hesaplanmış her VFH'nin yorumlanmasında bu hızı etkileyen birden fazla sayıda faktörün değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tablo 5. Farklı zaman ve toplumlardaki vaka fatalite hızı farklılıklarının olası nedenleri

Vaka Fatalite Hızı Farklılığının Nedeni	Altta Yatan Sebep	Salgın Dönemi*	VFH üzerindeki sonuçlar
Ciddi vakaların daha sık tanınması	Tanısal hizmetlerde yetersizlik	Erken	VFH gerçek değerinden daha büyük hesaplanır
Çok sayıda sonuçlanmamış vakanın iyileşmiş olarak kabul edilmesi	Tanıdan ölüme kadar geçen ortalama sürenin tamamlanmamış olması	Erken	VFH gerçek değerinden daha küçük hesaplanır
Sağlık sistemi kapasitesinin zorlanmasına bağlı aşırı yoğunluk	Halk sağlığı hizmetlerinin yetersizliği – (hastalığın hızlı yayılması, tanı ve tedavi hizmetlerinin yetersizliği)	Geç	VFH artar
Vaka yönetimi sorunları	Tanı ve tedavi hizmetlerinin yetersizliği (ör: yoğun bakım kapasitesi azlığı)	-	VFH artar
Etken virölansının, konağın duyarlılığının değişmesi	Mutasyonlar vb.	Geç	VFH her iki yönde değişebilir
Çevresel değişiklikler		-	VFH her iki yönde değişebilir
Gelişmiş tanı ve tedavi imkanları		-	VFH düşer
Kayıt sistemlerindeki aksama ve eksiklikler		-	VFH her iki yönde yanlış hesaplanabilir
Yetersiz sayılarla yapılan hesaplamalar		-	
Kırılgan grupların varlığı	Kronik hastalık varlığı, yaşlılık, malnütrisyon, yoksulluk, engellilik vb. eşitsizlikler, Sağlık sistemiyle ilgili eşitsizlikler	-	VFH artar (duyarlı sayısına bağlı) (Salgının ilerleyen dönemlerinde kırılgan olmayan grupların da etkilenmesiyle VFH düşebilir)

* Erken dönem ifadesi salgının başından beri var olan nedenlere bağlı olan, Geç dönem ise sonradan gelişen durumlar için kullanılmıştır. Her iki ihtimalin de geçerli olduğu durumlar boş (-) bırakılmıştır.

3. SONUÇ

Yaşlı nüfus oranı, pandemiye hazırlık durumu, mutasyonlar ve çevresel değişiklikler gibi özellikler VFH'ler üzerinde etkili olsa bile COVID-19 salgınında hesaplanan değerlerdeki farklılıkların asıl nedenleri; salgının kontrolsüz yayılımı, vaka tespitindeki yetersizlikler ve tarama testlerinin farklı sayıda ve farklı etkililikte kullanımıdır.

COVID-19 genç nüfusu da etkilemekle birlikte, ileri yaşta olanlarda daha ağır seyreden ciddi bir hastalıktır. Salgının yayılımını durdurmak için verilen mücadelede salgının gidişatının takip edilmesi önemlidir. Bu nedenle COVID-19

salgınıyla ilgili her veri, her gösterge ve bunların değişimleri titizlikle incelenmelidir.

VFH her ne kadar önemli bir gösterge olsa da salgınla mücadelenin asıl hedefi değil, salgının gidişatıyla ilgili bir göstergedir. Gerçek hedef toplumdaki hastalık yükünün ve toplam ölüm sayısının mümkün olduğunca az olmasıdır, en değerli çıktı budur. Toplumdaki vakaların daha fazlasının tespit edilmesiyle toplumda bulaştıran kişi sayısı azalacak, tespit edilen ve edilemeyen vakaların bulaştırmalarının engellenmesi ile de salgın sona erecektir.

Sağlık hizmetlerinin yeterli kapasitede olması, hasta sayısının sağlık hizmetlerini aksatmasına müsaade edilmemesi, erken tanı imkanlarıyla

tedavi şansının artırılması ve duyarlı grupların tanınip korunması vakaların ölüm olasılıklarını azaltmak için şarttır. Hesaplanmış fatalite hızları incelenirken fatalite hızı ile ilişkili olan faktörlerin

tümünün farkında olunması ve fatalite sonuçlarının da bu faktörler göz önünde tutularak yorumlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lu, H., Stratton, C. W., Tang, Y. W. (2020). Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. *J Med Virol.* 2020;92:401-402. doi: 10.1002/jmv.25678
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Download today's data on the geographic distribution of COVID-19 cases worldwide. (2020). Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/download-todays-data-geographic-distribution-covid-19-cases-worldwide> (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
3. Celentano, D. D., Mhs, S., Szklo, M. (2019). *Gordis Epidemiology* (6th ed.). Elsevier.
4. Global Partnership to Roll Back Malaria. (2001). A framework for field research in Africa : malaria early warning systems : concepts, indicators and partners. World Health Organization. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66848>. (Erişim tarihi: 9 Nisan 2020).
5. Kobayashi, T., Jung, S. M., Linton, N. M., et al (2020). Communicating the risk of death from novel coronavirus disease (COVID-19). *J Clin Med*, 9, 580; doi:10.3390/jcm9020580
6. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., et al (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513.
7. Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
8. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506.
9. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *NEJM*, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Dorigatti, I., Okell, L., Cori, A., et al (2020). Report 4: severity of 2019-novel coronavirus (nCoV). Imperial College London, London.
11. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly*, 2(8), 113-122.
12. Atkins, K. E., Wenzel, N. S., Ndeffo-Mbah, M., et al (2015). Under-reporting and case fatality estimates for emerging epidemics. *BMJ* 2015;350:h1115. doi: 10.1136/bmj.h1115.
13. Vaillant, L., La Ruche, G., Tarantola, A., et al (2009). Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Eurosurveill*, 14(33), 19309.
14. Russell, T. W., Hellewell, J., Jarvis, C. I., et al (2020). Estimating the infection and case fatality ratio for COVID-19 using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. *Euro Surveill*. 2020;25(12):pii=2000256. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256>
15. Jensen, P. M., De Fine Licht, H. H. (2016). Predicting global variation in infectious disease severity: A bottom-up approach. *Evol Med Public Health*, 2016(1), 85-94.
16. Tang, X., Wu, C., Li, X., et al (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*, nwaa036, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
17. MacLean, O. A., Orton, R., Singer, J. B., et al (2020). Response to "On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2". Erişim adresi: <http://virological.org/t/response-to-on-the-origin-and-continuing-evolution-of-sars-cov-2/418>. (Erişim tarihi: 9 Nisan 2020).
18. Yackley, A. J. (2020, 15 Nisan). Turkey says rate of coronavirus infection stabilizes. Erişim adresi: <https://www.al-monitor.com/pulse/originals/2020/04/turkey-rate-coronavirus-covid19-stabilize-koca-who.html>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
19. 2019–20 coronavirus pandemic by country and territory. *Vikipedi* içinde. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/wiki/2019%E2%80%9320_coronavirus_pandemic_by_country_and_territory. (Erişim tarihi: 9 Nisan 2020).
20. Smith, J. A., Judd, J. (2020). COVID-19: Vulnerability and the power of privilege in a pandemic. *Health Promotion Journal of Australia. Health Promot J Austral*;00:1–3.
21. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Groups at Higher Risk for Severe Illness - Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. (Erişim tarihi: 13 Nisan 2020).
22. Wolfson, L. J., Grais, R. F., Luquero, F. J., et al (2009). Estimates of measles case fatality ratios: a comprehensive review of community-based studies. *Int J Epidemiol*, 38(1), 192-205.
23. The World Bank. (2020). Population ages 65 and above (% of total population). Erişim adresi: <https://data.worldbank.org/indicator/sp.pop.65up.to.zs>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
24. Istituto Superiore di Sanità L'epidemiologia per la sanità pubblica. (2020). "Epidemia COVID-19. Aggiornamento

- nazionale 16 aprile 2020". Erişim adresi: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_16-aprile-2020.pdf. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
25. Korea Centers for Disease Control and Prevention. (2020). The Updates of COVID-19 in Republic of Korea, 18 April, 2020. Erişim adresi: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 26. El Instituto de Salud Carlos III. (2020). Informes COVID-19, Informe n° 23. Situación de COVID-19 en España a 16 de abril de 2020. Erişim adresi: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaR/ENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2023.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2016%20de%20abril%20de%202020.pdf>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 27. Dowd, J. B., Rotondi, V., Adriano, L., et al (2020). Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Apr 16;202004911. doi:10.1073/pnas.2004911117.
 28. Luh, D. L., Liu, C. C., Luo, Y. R., et al (2018). Economic cost and burden of dengue during epidemics and non-epidemic years in Taiwan. *J Infect Public Health*, 11(2), 215-223.
 29. Health Poverty Action. (2014). Key Facts: Poverty and health. Erişim adresi: <http://www.healthpovertyaction.org/info-and-resources/the-cycle-of-poverty-and-poor-health/key-facts/>. (Erişim tarihi: 9 Nisan 2020).
 30. Moriyama, M., Hugentobler, W. J., Iwasaki, A. (2020). Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol*, Mar 20. doi: 10.1146/annurev-virology-012420-022445.
 31. Li, C.C., Wang, L., Eng, H.L. (2010). Correlation of pandemic (H1N1) 2009 viral load with disease severity and prolonged viral shedding in children, *Emerg Infect Dis*, 16(8), 1265.
 32. Grant, W. B., Giovannucci, E. (2009). The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato-Endocrinology*, 1(4), 215-219.
 33. Cui, Y., Zhang, Z. F., Froines, J., et al (2003). Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study. *Environ Health*, 2(1), 15.
 34. Peppia, M., Edmunds, W. J., Funk, S. (2017). Disease severity determines health-seeking behaviour amongst individuals with influenza-like illness in an internet-based cohort. *BMC Infect Dis*, 17(1), 238.
 35. Cohen, J., Kupferschmidt, K. (2020). Countries test tactics in 'war' against COVID-19. *Science* 20 Mar 2020: Vol. 367, Issue 6484, pp. 1287-1288. doi: 10.1126/science.367.6484.1287
 36. Newton, J. (2020). Why Are There So Few Coronavirus Cases in Japan? It's not because of low testing. *The National Interest*. Erişim adresi: <https://nationalinterest.org/blog/buzz/why-are-there-so-few-coronavirus-cases-japan-137762>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 37. UNdata. (2020). Total population, both sexes combined (thousands). Erişim adresi: https://data.un.org/Data.aspx?d=PopDiv&f=variableID%3a12%3btimeID%3a83%2c84%3bvarID%3a2&c=2,4,6,7&s=_crEngNameOrderBy:asc,_timeEngNameOrderBy:desc,_varEngNameOrderBy:asc&v=1. (Erişim tarihi: 9 Nisan 2020).
 38. Sorace, S. (2020). Germany outlines plan to relax coronavirus lockdown, resume daily life. *Foxnews*. Erişim adresi: <https://www.foxnews.com/world/germany-plan-coronavirus-lockdown-resume-daily-life>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 39. Sante Publique France. (2020). COVID-19 Point épidémiologique hebdomadaire du 16 avril 2020. Erişim adresi: <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/246039/257689>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 40. COVID-19 testing. *Wikipedia* içinde. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_testing. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 41. Robert Koch Institute. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Daily Situation Report of the Robert Koch Institute, 15/04/2020 Updated Status For Germany. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-15-en.pdf?__blob=publicationFile. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 42. Ministero della Salute. (2020). La situazione in Italia: 18 aprile 2020, ore 18.00. Erişim adresi: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5351&lingua=italiano&menu=vuoto>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 43. The COVID Tracking Project. (2020). Most Recent Data. Erişim adresi: <https://covidtracking.com/data/>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020, 03:44).
 44. Japonya Çalışma ve Refah Bakanlığı. (2020). Yeni Tip Koronavirüs Hastalığının Mevcut Durumu Hakkında (18 Nisan 2020 sürümü). Erişim adresi: https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_10912.html. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 45. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020). Türkiye'deki Güncel Durum. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/>. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
 46. Johns Hopkins Center for Health Security. (2019). Global Health Security Index. Erişim adresi: <https://www.ghsindex.org/wp-content/uploads/2019/10/2019-Global-Health-Security-Index.pdf>. (Erişim tarihi: 9 Nisan 2020).
 47. World Health Organization. (2004). Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Erişim adresi: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_07_31/en/.

- https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
48. Middle East respiratory syndrome. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/wiki/Middle_East_respiratory_syndrome. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
49. Hayran, O. (2012). Sağlık bilimlerinde araştırma ve istatistik yöntemler. S71. Nobel Tıp Kitabevi.
50. Nishiura, H., Kobayashi, T., Yang, Y., et al (2020). The rate of underascertainment of novel coronavirus (2019-nCoV) infection: Estimation using Japanese passengers data on evacuation flights. *J Clin Med*. 2020 Feb 4;9(2). pii: E419. doi: 10.3390/jcm9020419.
51. Wong, J. Y., Heath Kelly, D. K., Wu, J. T., Leung, G. M., Cowling, B. J. (2013). Case fatality risk of influenza A (H1N1pdm09): a systematic review. *Epidemiology* (Cambridge, Mass.), 24(6).
52. Case fatality rate. Vikipedi içinde. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/wiki/Case_fatality_rate. (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
53. Nishiura, H. (2010). The virulence of pandemic influenza A (H1N1) 2009: an epidemiological perspective on the case–fatality ratio. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 4(3), 329-338.
54. Held, L., Hens, N., D O'Neill, P., Wallinga, J. (2019). Handbook of infectious disease data analysis. Chapman and Hall/CRC.
55. Presanis, A. M., De Angelis, D., Flu, T. N. Y. C. S., et al (2009). The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, from April to July 2009: a Bayesian analysis. *PLoS medicine*, 6(12).
56. Wilson, N., Baker, M. G. (2009). The emerging influenza pandemic: estimating the case fatality ratio. *Eurosurveillance*, 14(26), 19255.
57. Bitar, D., Van Cauteren, D., Lanternier, F., et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997–2006. *Emerging infectious diseases*, 15(9), 1395.

Türkiye’de COVID-19 Pandemisinin Kronolojik Olarak İncelenmesi

Arş. Gör. Merve Sancak, Prof. Dr. Meltem Çöl

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisinin ülkemizdeki etkilerinin ve bu duruma karşı alınan önlemlerin kronolojik olarak incelenmesi, salgının gidişatının net bir şekilde gözlemlenebilmesi, alınan önlemlerin yeterlilik düzeyinin anlaşılabilmesi ve alınacak önlemlere ışık tutabilmesi açısından önemlidir. 11 Mart 2020’de ülkemizde ilk Koronavirüs vakasının saptanmasından bu yana vaka sayıları hızla artmıştır. Nisan sonu itibarı ile ülkemizdeki vaka sayısı 115 bine, hayatını kaybedenlerin sayısı ise 3000’e ulaşmıştır. Salgının kontrolünün doğru bir şekilde sağlanması halk sağlığı bilimi ışığında alınması gereken önlemleri belirlemek ve hızlıca uygulamakla mümkündür.

Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2), ilk olarak Çin’in Vuhan Eyaleti’nde Aralık ayının sonlarında solunum yolu belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 7 Ocak 2020’de tanımlanan bir virüstür(1). Virüsün insandan insana bulaşma kapasitesinin yüksek olması, 13 Ocak 2020’de Tayland’da ilk importe vakanın görülmesi ve uluslararası yayılımın saptanması üzerine 30 Ocak 2020’de DSÖ, virüs salgınına halk sağlığı açısından acil durum olarak ilan etmiştir(2). 11 Mart’ta ise Pandemi olarak ilan edilmiştir. Nisan sonu itibarı ile tüm dünyada doğrulanmış vaka sayısı 3 milyonu aşmış ve 200 binin üzerinde ölüm görülmüştür (3).

1. ÜLKEMİZDE COVID-19

Türkiye’de mevcut durum kronolojik olarak incelendiğinde; 10 Ocak’ta bilim kurulu oluşturulmuş, 14 Ocak 2020’de Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından **2019-nCoV hastalığı sağlık çalışanları rehberi** yayımlanmıştır. Bu rehberde: koronavirüsün mikrobiyolojik yapısı hakkında genel bilgiler, salgının kaynağı, bulaş yolları, klinik özellikler, virüsün tanınmasında kullanılan laboratuvar testleri, olası ve kesin vaka tanımları, vaka takip ve bildirim algoritmaları, numunelerin alımı ve gönderilmesinin ne şekilde yapılacağı ile uyulması gereken güvenlik tedbirleri, temaslı takip algoritması, izolasyon koşulları ve sağlık çalışanları için izole edilecek hastaya müdahale sırasında alınacak önlemler, olası/kesin COVID-19 hastalığı tanısı alanların yapması gerekenler, o tarihte ülkemizden yurt dışına çıkacaklar için herhangi bir seyahat kısıtlaması olmadığından vaka görülen ülkelere gidecek kişilerin yapması

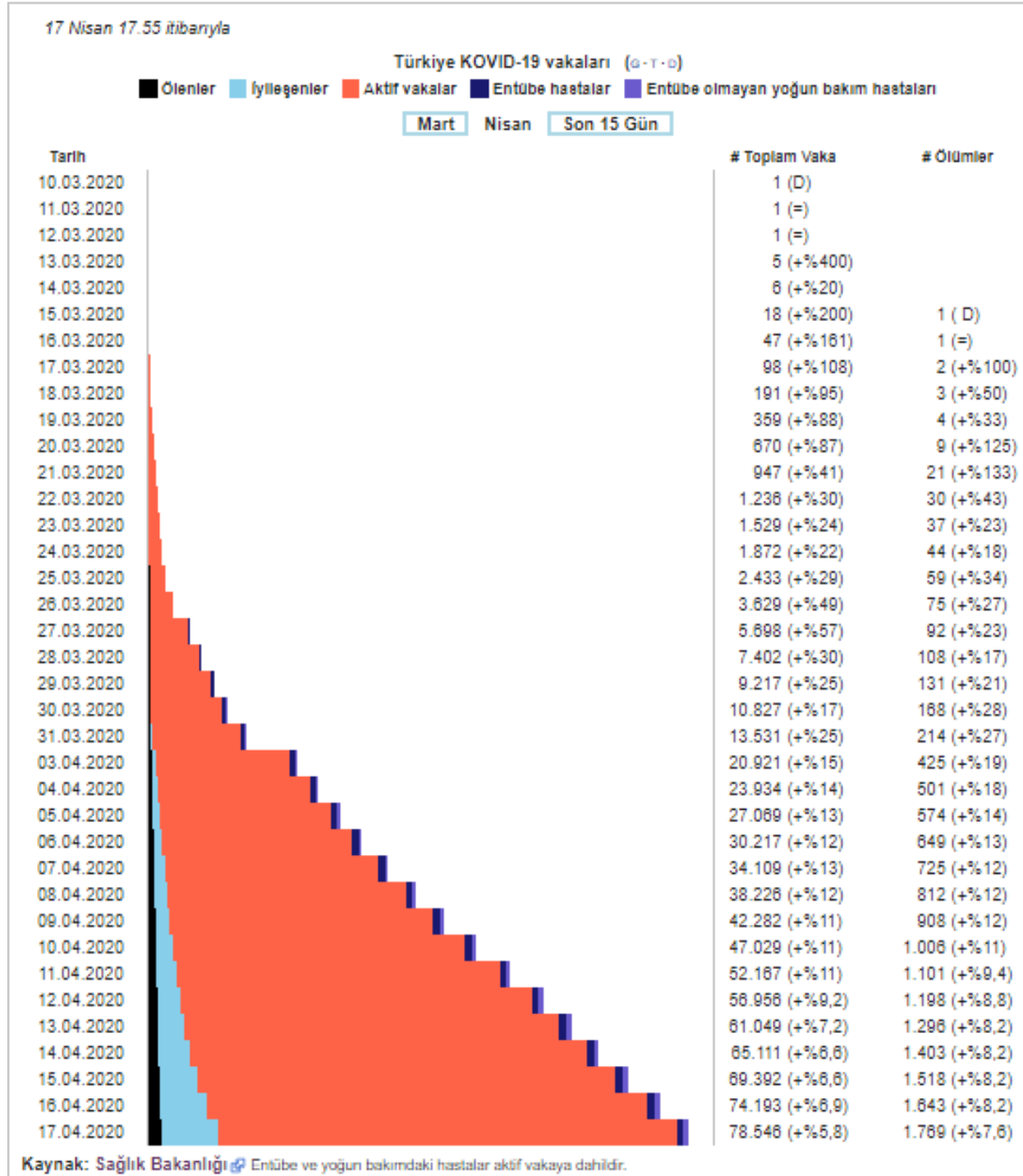
gerekenler ve bazı büyük şehirlerde belirlenmiş olan referans hastaneler yer almaktadır(4).

24 Ocak 2020: İlk kez Çin’den gelen yolcular, İstanbul Havalimanı’nda Sağlık Bakanlığı Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü ekiplerince kurulan termal kameralarla detaylı şekilde taranmıştır. Ateşi 38 derecenin üzerinde olanlar ilk önce muayeneleri yapılarak olası vaka olma ihtimali durumunda karantina odalarında değerlendirilmiştir. Sonra 112’nin özel donanımlı ambulanslarıyla negatif basınçlı sedyelerle referans hastanelere sevkı sağlanmıştır(5). Havaalanlarındaki diğer tedbirler: kızıllötesi taramalar, tüm gümrük kapılarının dezenfeksiyonu, ücretsiz maskeler ve talimat broşürleri dağıtılmasıdır.

31 Ocak 2020: Koronavirüs nedeniyle Çin’in Vuhan kentinden tahliye edilen 32’si Türkiye vatandaşı 42 kişi “Koca Yusuf” isimli bir askeri kargo uçağıyla Ankara’ya götürülmüştür. Bu kişiler 14 gün boyunca Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı

Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tek kişilik odalarda tedbir amaçlı gözlem altında tutulmuştur. Sağlık Bakanı: "Hiçbirinde en ufak hastalık belirtisi yok. Böyle bir durum olsa, uçuşuna izin verilmeyecekti. Biz yine de Bilim Kurulumuzun

önerileriyle kendilerini 14 gün misafir ederek hiçbir olasılığı ötelemek istemiyoruz" şeklinde bir açıklamada bulunmuştur(6). Çin, yıllık 150 milyon maske üretiminin yanı sıra Türkiye'den 200 milyon maske sipariş etmiştir(7).



Şekil 1. Türkiye’de Toplam Vaka ve Ölüm Sayılarının Kronolojik Olarak Gösterimi

(Kaynak: https://tr.wikipedia.org/wiki/Türkiye%27de_2020_koronavirüs_pandemisi#cite_note-90)

3 Şubat 2020: Türkiye, Çin'den gelen tüm uçuşları durdurduğunu açıklamıştır. İran makamları Türkiye'nin İran'ın Kum kentini karantinaya alma tavsiyesine uymayınca İran sınırı kapatılmıştır ve İran ile yapılan uçak seferleri tek taraflı olarak askıya alınmıştır (8).

29 Şubat 2020: Türkiye; İtalya, Güney Kore ve Irak ile uçuşların karşılıklı olarak durdurulduğunu açıklamıştır. Kısa süre sonra Irak sınırı da kapatılmıştır. Bakanlık ayrıca Irak ve İran sınırlarına yakın sahra hastaneleri kurmuştur (9).

Mart 2020 itibariyle, bazı illerde halka açık yerlerde ve toplu taşıma araçlarında dezenfeksiyon yapılmaya başlanmıştır. İstanbul'da belediye metrobüs istasyonlarına el dezenfektanları kurmaya karar vermiştir (10). Millî Eğitim Bakanlığı, okulları virüs tehdidine karşı temiz tutmak için özel dezenfektanlar kullandıklarını açıklamıştır. Okullarda temasa açık her yüzeyin sterilize edildiği, günlük 100 ton dezenfektan üreten meslek okullarının okullara dezenfektan sağladığı belirtilmiştir(11).

11 Mart 2020: Sağlık Bakanı, Avrupa'ya seyahat ederken virüse yakalanan bir Türk vatandaşının **ülkenin ilk COVID-19 vakası** olduğunu açıklamıştır (12). Hasta açıklanmayan bir hastanede karantinaya alınmıştır ve hastanın aile üyeleri gözlem altına alınmıştır.

12 Mart 2020: Cumhurbaşkanı'nın başkanlığında tüm bakanların, bazı başkanlıkların ve Sağlık ve Gıda Politikaları Kurulu üyelerinin katıldığı, koronavirüse karşı alınacak tedbirlerin görüşüldüğü beş saat süren toplantı yapılmıştır. 16 Mart'tan itibaren ilkökul, ortaokul ve lise eğitime 1 hafta, üniversite **eğitime ise 3 hafta ara verilmesine**, 23 Mart'tan itibaren uzaktan eğitimle televizyon ve internet ortamından eğitim öğretime devam edilmesine karar verilmiştir (13). Bu toplantıda alınan diğer kararlara göre: spor müsabakaları Nisan sonuna kadar seyircisiz oynanacaktır, kamu çalışanlarının yurt dışına çıkışları özel izinle gerçekleşecektir.

13 Mart 2020: Sağlık Bakanı, resmî Twitter hesabından açıklama yaparak gözlem altına alınan ilk hastanın yakınında da Koronavirüs tespit edildiğini açıklamıştır. Akşam saatlerinde yapılan yeni açıklama ile ilk hasta ile aynı ailede bulunan

üç kişinin daha Koronavirüs taşıdığı tespit edilmiş ve böylece **Türkiye'deki onaylanmış vaka sayısı 5'e yükselmiştir** (14). Sağlık Bakanlığı; "COVID-19 Referans Laboratuvarlar ve Numune Gönderecek İller Listesi" ni güncellemiştir. SARS-CoV-2 PCR; Adana, Ankara, Erzurum, İstanbul, Samsun illerinde çalışılmaktadır(15). Almanya, Fransa, İspanya, Norveç, Danimarka, Belçika, Avusturya, İsveç ve Hollanda'ya uçuşların tek taraflı olarak iki yönlü olacak şekilde 14 Mart saat 08.00'den itibaren 17 Nisan tarihine kadar durdurulacağı açıklanmıştır (16). Nisan sonuna kadar ulusal ve uluslararası bilimsel açık ya da kapalı toplantı, konferans, kongre gibi etkinlikler geçici süreyle ertelenmiştir(17).

14 Mart 2020: Sağlık Bakanı, **umreden dönen bir kişide koronavirüs** tespit edildiğini açıklamasıyla Türkiye'de görülen **vaka sayısı 6'ya yükselmiştir**. Bakan tarafından, Umre'den dönenlere 14 gün evden çıkmama çağrısı yapılmıştır(18). Azerbaycan ile hava ve kara ulaşımı geçici olarak durdurulmuş, Gürcistan ile 15 Mart'tan itibaren Sarp Sınır Kapısı yolcu geçişlerine karşılıklı olarak kapatıldığı açıklanmıştır(19).

15 Mart 2020: Umre'den dönen 10.330 kişiden 5392'si Ankara'da, 4938 'i Konya'da bulunan devlet yurtlarında karantina altına alınmıştır (20). Sağlık Bakanı, ilk vakanın gözlem altında tutulan çevresindeki 2 kişiye tanı konduğu ve Avrupa ülkelerinden gelmiş 7, Amerika'dan gelmiş 3 vaka bulunduğunu açıklamıştır. **Doğrulanmış vaka sayısının 18'e yükseldiği** belirtilmiştir(21). İçişleri Bakanlığı yayımladığı genelge ile 16 Mart saat 10.00'dan itibaren tiyatro, sinema, gösteri merkezi, konser salonu, nişan/düğün salonu, çalgılı/müzikli lokanta/kafe, gazino, birahane, taverna, kahvehane, kiraathane, kafeterya, kır bahçesi, nargile salonu, nargile kafe, internet salonu, internet kafe, her türlü oyun salonları, her türlü kapalı çocuk oyun alanları (AVM ve lokanta içindekiler dahil), çay bahçesi, dernek lokalleri, lunapark, yüzme havuzu, hamam, sauna, kaplıca, masaj salonu, SPA ve spor merkezlerinin geçici olarak kapatılacağını açıklamıştır (22).

16 Mart 2020: Sağlık Bakanı Fahrettin Koca; ABD, Avrupa ve Ortadoğu temaslı yeni 29 tanı konulduğunu, yeni konan tanılarla birlikte **toplam hasta sayısının 47** olduğunu açıklamıştır(23).

Cumhurbaşkanlığı tarafından yayınlanan duyuruya göre; seyahat yasağı uygulanan Avrupa ülkelerinde geçici olarak bulunan ya da öğrenci olan vatandaşlarımız 16 Mart 2020 saat 17.00'a kadar Türk diplomatik temsilciliklerine başvurmaları halinde 17 Mart 24.00'a kadar yurda dönüşleri sağlanacak ve dönüşlerinin ardından 14 gün karantina/gözetim altında tutulacakları bildirilmiştir(15). Mısır, İngiltere, İsviçre, Suudi Arabistan, İrlanda ve Birleşik Arap Emirlikleri'ne uçuş yasağı getirilmiştir, böylece uçuş yasağı getirilen ülke sayısı 20'ye ulaşmıştır(24). Diyanet işleri başkanlığı tarafından: "COVID-19 hastalığının görüldüğü ülkelerde yaşayan ve yüksek risk grubunda bulunan Müslümanlar mazeretli sayılacağından Cuma namazı yerine evlerinde öğle namazını kılabilirler." açıklaması yapılmıştır(25). COVID-19 testinin yapıldığı laboratuvar sayısının 6'dan 16'ya çıkarılacağı cumhurbaşkanı tarafından açıklanmıştır(17).

17 Mart 2020: 89 yaşında, Çin temaslı bir kişinin hayatını kaybetmesi ile Türkiye'de COVID-19 sebebiyle olan ilk ölüm yaşanmıştır. 51 yeni taniyle birlikte vaka sayısı toplam 98'e ulaşmıştır(26). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün "Elektif İşlemlerin Ertelenmesi ve Alınacak Diğer Tedbirler" konulu yazısında: Acil olmayan hastaların öncelikle aile hekimliklerinden hizmet almasının teşviki, elektif cerrahi işlemlerin yeniden planlanması, raporlu ilaç ve tıbbi malzemelerin eczane ve medikallerden direkt temini, salgın süresince tüm sağlık personelinin branş ve çalıştığı birim fark etmeksizin, ilgili hastaların görüldüğü birimlere destek verebileceği ile ilgili geçici tedbirlerin tüm sağlık kuruluşlarında alınması gerektiği vb. konulara yer verilmiştir(15).

18 Mart 2020: Ülkemizdeki COVID-19 pozitif yeni vaka sayısının 93, toplam vaka sayısının ise 191 olduğu; bunlardan 61 yaşındaki bir erkek hastanın kaybedildiğini bildirilmiştir(27). Yapılan günlük test sayısı bakanlık tarafından duyurulmaya başlanmıştır. Türk Tabipleri Birliği, TTB Uzmanlık Dernekleri, Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Türk Toraks Derneği, Türk Yoğun Bakım Derneği, salgın ile ilgili gelişmeleri değerlendirmek amacıyla 17 Mart'ta yaptığı toplantının sonucunu açıklamış ve

şeffaflık çağrısı yapmıştır. Bildiride pandeminin, sağlık çalışanları ve hastalar açısından önemli tehlikeleri getirdiği, bilgilendirme ve önlemler konusundaki eksikliklerin karmaşaya yol açtığı, ilaç kullanımı, testlere ulaşım, çeşitli konulardaki yetersiz bilgilendirmelerin pandemi ile mücadeleyi güçleştirdiği tespiti yapılmıştır (28).

19 Mart 2020: Son 24 saatte yapılan test sayısının 1981, bunlardan pozitif çıkan 168, toplam vaka sayısının 359, hayatını kaybeden toplam kişi sayısının ise 4 olduğu açıklanmıştır(27). Sağlık Bakanı 19.03.2020 tarihli TBMM Genel Kurulunda: Numune çalışılan referans laboratuvar sayısının 16'dan 18'e çıktığını, kısa zaman içinde 25 ilde toplam 36'ya çıkacağını, hastalığın ülkeye yayılarak bir salgın halini alması durumunda, kamu ve özel sektörün birlikte hizmet vereceği 13 bin 211'i ileri düzeyde olmak üzere toplam 25 bin 466 erişkin yoğun bakım kapasitesinin olduğunu, hastanelerde toplam 99 bin 797 hasta odasının tek kişilik olup gerektiğinde izolasyon ya da yoğun bakım yatağı olarak kullanılmaya uygun olduğunu, tarama amaçlı kullanılacak tanı kitinin bütün illere gönderildiğini, pozitif çıktığında referans laboratuvarlarda doğrulama yapılacağını, yurt dışından 1 Mart'tan itibaren 372 bin kişinin geldiğini ve bu kişilerin aile hekimleri tarafından takip edildiğini, altı üniversiteye 50'şer bin maske gönderildiğini bildirmiştir(15).

20 Mart 2020: Son 24 saatte yapılan test sayısının 3656, bunlardan pozitif çıkan 311, toplam vaka sayısının 670, hayatını kaybeden toplam kişi sayısının ise 9 olduğu açıklanmıştır(27). Sağlık Bakanlığı'nın yayımladığı genelgeyle tüm özel ve vakıf hastaneleri pandemi hastanesi ilan edilmiştir. Bünyesinde Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Göğüs hastalıkları, İç Hastalıkları uzmanı hekimlerden en az ikisinin bulunduğu ve 3. seviye erişkin yoğun bakım yatağı bulunan hastaneler "Pandemi Hastanesi" olarak kabul edilmiştir(29).

21 Mart 2020: Son 24 saatte yapılan test sayısının 2953, bunlardan pozitif çıkan 277, toplam vaka sayısının 947, hayatını kaybeden toplam kişi sayısının ise 21 olduğu açıklanmıştır(27). Bakanlık virüsün yayılımını önlemek amacıyla Bilim Kurulunun önerisiyle test sayısını artırmıştır. COVID-19 tanısında, 60-90 dakika içinde kapsamlı

sonuç alınmasına olanak tanıyan yerli tanı kitinin yanı sıra 15 dakikada sonuç verebilen hızlı tanı kiti de kullanılacağı duyurulmuştur(30). 65 yaş ve üzeri ile bağışıklık sistemi düşük, ve kronik akciğer hastalığı, astım, KOAH, kalp/damar hastalığı, böbrek, hipertansiyon ve karaciğer hastalığı olanlar ile bağışıklık sistemini bozan ilaçları kullanan vatandaşların 21 Mart saat 24.00’den sonra ikametlerinden dışarı çıkmaları, açık alanlarda, parklarda dolaşmaları ve toplu ulaşım araçları ile seyahat etmeleri sınırlandırılarak sokağa çıkmaları yasaklanmıştır(31). Ankara, Antalya ve İzmir’de de, 65 yaş üstüne sunulan ücretsiz toplu ulaşım hakları geçici olarak durdurulmuştur(32). Toplamda 46 ülkeye daha uçuş yasağı ilan edilmiştir(33).

22 Mart 2020: Bugüne kadar yapılan **toplam test sayısının 20.345, toplam vaka sayısının 1236, hayatını kaybeden toplam kişi sayısının ise 30** olduğu açıklanmıştır(27). Koronavirüsle Mücadele Kapsamında Kamu Çalışanlarına Yönelik İlave Tedbirler konulu 2020/4 Cumhurbaşkanı Genelgesi açıklanmıştır. Buna göre; Kamu personeline uzaktan çalışma, dönüşümlü çalışma vb. uygulamalar getirilmiş ve dönüşümlü çalışanların idari izinli sayılmasına karar verilmiştir(34). İçişleri Bakanlığı “Tıbbi Malzeme Temini” konulu bir yazı yayımlamış, bu yazıda sağlık personelinin kullanımına yönelik n95 maskesi, koruyucu gözlük ve eldiven gibi malzemelerin üretimini ve ticaretini yapan kuruluşların stoklarına gerekli durumlarda el koyulabileceği belirtilmiştir(15).

23 Mart 2020: Gün içinde yapılan 3672 testten 293’ü pozitif çıkmış, böylece **toplam vaka sayısı 1529’a, toplam ölüm sayısı ise 37’ye** ulaşmıştır(27). Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi güncellenmiştir. “Ani başlangıçlı ateş ile birlikte öksürük veya nefes darlığı olması ve burun akıntısı olmaması” durumu olası vaka tanımına eklenmiştir. Hasta yönetim ve tedavi algoritmaları, temaslı ve olası vaka tanımları güncellenmiştir. Referans laboratuvar sayısı 25 ilde toplam 37’ye yükseltilmiştir(35). Sağlık bakanı yaptığı basın açıklamasında: sağlık personelinin ek ödemelerinin iyileştirileceğini, 32.000 yeni sağlık personeli alınacağını, 6 üniversite ve bir merkeze aşı üretimi için çağrı yapıldığını, Çin’den 50.000 adet hızlı tarama kiti getirildiğini, bu miktarın bir

milyona çıkacağını, solunum cihazı yerli üretimine başlanacağını bildirmiştir(36).

24 Mart 2020: Gün içinde yapılan 3952 testten 343’ü pozitif çıkmış, böylece **toplam vaka sayısı 1872’ye, toplam ölüm sayısı ise 44’e** ulaşmıştır(27). Sağlık Bakanlığı, İçişleri Bakanlığının “İkametten Ayrılma Kısıtlaması/ Yasaklaması” konulu genelgesi kapsamında kısıtlama getirilen 65 yaş üzeri vatandaşların kendi Aile Hekimleri tarafından izlenme talimatı vermiştir. Buna göre; tebliğden itibaren bir hafta içinde ilgili nüfusun tamamı, takiben 10 günde en az bir kez, telefonla aranarak evde izolasyon kuralları hakkında bilgilendirme ve evden çıkmama tavsiyesinde bulunulacak, AHBS’de “Z03.8 – Şüpheli hastalıklar ve durumlar için diğer gözlem tanı kodları” ile kayıt oluşturulacaktır(15).

TTB, Sağlık Çalışanlarının COVID-19 Virüsüne Maruz Kalımına İlişkin Risk Değerlendirmesi anketinin ön raporu açıklamıştır: sağlık çalışanlarının %78’i N95 maske,%74’ü siperlik ya da koruyucu gözlük, %71’i tek kullanımlık önlük/tulum, %60’ı tıbbi maske, %52’si önlük forma ve %38’i de eldivene erişim konusunda sıkıntı yaşadıklarını belirtmişlerdir(37).

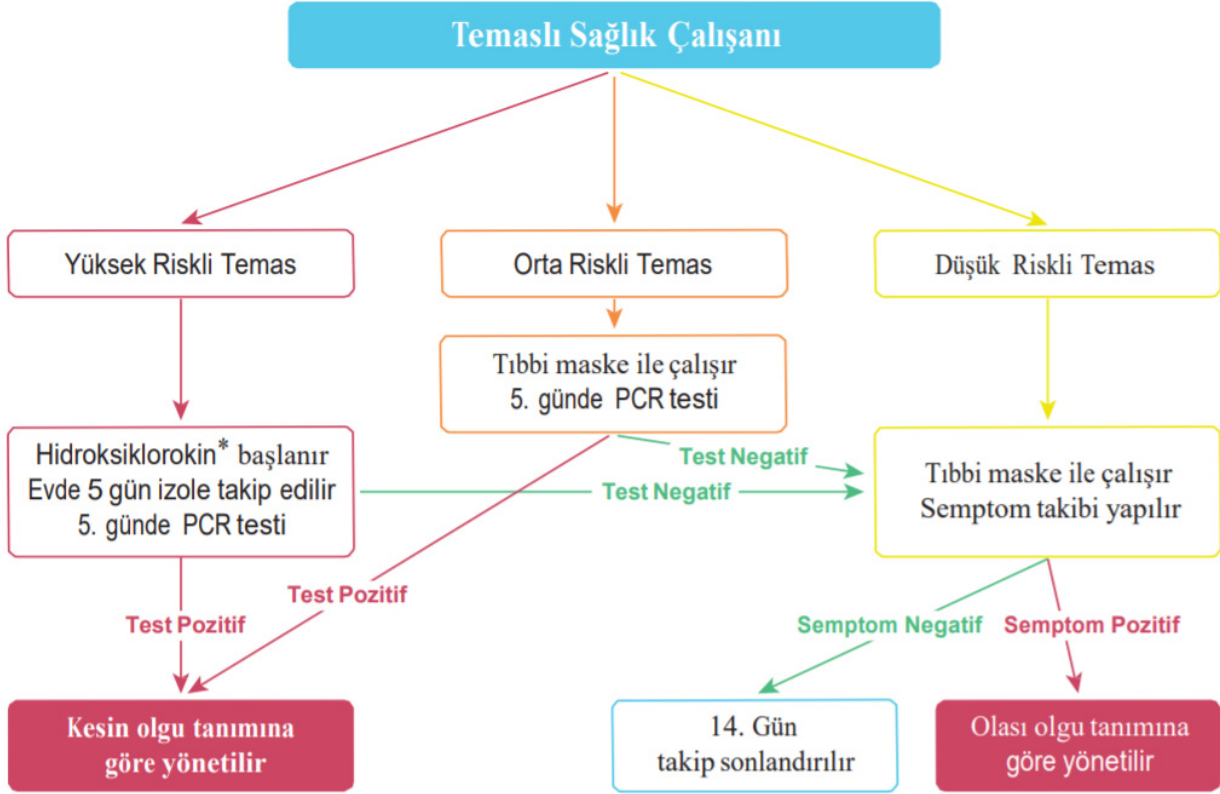
25 Mart 2020: Son bir günde yapılan test sayısının 5035, COVID-19 pozitif yeni vaka sayısının 561, **toplam vaka sayısının 2433, hayatını kaybeden toplam kişi sayısının ise 59** olduğu bildirilmiştir(27). Cumhurbaşkanı ulusa sesleniş konuşmasında: ülkemizde 53 bin vatandaş evlerinde izlemeye, 8 bin 554 vakayı ise hastanelerde takibe alındığını, bunlardan 797 kişi tamamen iyileşip taburcu olurken, 4 bin 603 kişiden numune alınarak ileri tetkik yapıldığını, COVID-19 teşhisi konan 1872 kişinin tedavisine devam edildiğini, tedavi altındaki hastalardan 44’ünün ise kaybedildiğini belirtmiştir(38).

Sağlık ve Eğitim bakanı ortak yayınında Sağlık Bakanı: Düzenli bir şekilde toplam hasta, test, ölen vaka, yoğun bakımda olan hasta, entübe olan hasta ve iyileşen hasta sayılarının dijital ortamda her gün güncellenerek kamuoyu ile paylaşılacağını, Çin’den alınan ilaçların (Favipiravir) yoğun bakımda yatan 136 hastada uygulanmaya başlandığını (belirlenmiş tedavi dozu ile en az 5 günlük bir kullanım) duyurmuştur. Milli Eğitim Bakanı ise 30 Nisan’a

kadar okulların kapalı olacağını ve uzaktan eğitime devam edileceğini bildirmiştir(39).

26 Mart 2020: Son bir günde yapılan test sayısının 7286, COVID-19 pozitif yeni vaka sayısının 1196, **toplam vaka sayısının 3629, hayatını kaybeden**

toplam kişi sayısının ise 75 olduğu bildirilmiştir(27). Sağlık Bakanlığı **COVID-19** rehberinde, poliklinik / acil hasta yönetimi şeması ve **COVID-19** teması olan sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi için güncellemeler yapmıştır(40) (Şekil 2).



Şekil 2. T.C. Sağlık Bakanlığı Temaslı Sağlık Çalışanı Algoritması

kaynak: https://ohsad.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID19_TemasiOlanSaglikCalisanlarininDegerlendirilmesi.pdf

Ticaret Bakanlığı, Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında piyasaya sunulan bazı tıbbi cihazlara (ventilatör, ECMO, oksijen konsantratörü, ventilasyon sarfları, anestezi/ventilatör devresi, iv kanül, entübasyon tüpleri, yoğun bakım monitörleri) ihracat yasağı getiren bir tebliğ yayınlamıştır(41). Sağlık Bakanlığı, illerde oluşturulan İl koordinasyon Kuruluna ilgili ilde bulunan üniversitelerin Halk Sağlığı Anabilim Dalından bir öğretim üyesinin görevlendirilmesi konusunda talimat vermiştir(15). Yüksek Öğretim Kurulu, bahar yarıyılında eğitimin online olarak devam edeceğini, yüz yüze eğitim yapılmayacağını ve YKS'nin 25-26 Temmuz tarihlerine ertelendiğini duyurmuştur(42).

27 Mart 2020: Gün içinde yapılan 7533 testten 2069'u pozitif çıkmış, böylece **toplam vaka sayısı 5698'e, toplam ölüm sayısı ise 92'ye** ulaşmıştır. Bu

veriler Sağlık Bakanlığı tarafından **"Türkiye'nin Günlük Koronavirüs Tablosu"** adıyla internet üzerinden halkın erişimine açılmıştır(27). Cumhurbaşkanı Erdoğan, Bilim Kurulu ile yaptığı toplantının ardından COVID-19 pandemisine karşı alınan yeni tedbirleri içeren 7 maddelik paketi açıklamıştır. Buna göre; yurtdışı uçuşların tamamen sona erdirildiği, şehirler arası ulaşımın valilik iznine bağlandığı ve piknik alanı, orman, ören yerleri gibi mekanların hafta sonunda kapalı olacağı duyurulmuştur(15). Sağlık Bakanlığı'nın tavsiyesiyle Rize'nin Kendirli Beldesi ve beldeye yakın Yeniselimiye, Beştepe, Esentepe ve Maltepe köyleri koronavirüs vakalarının önüne geçebilmek için karantina altına alınmıştır(43).

28 Mart 2020: Son bir günde 7641 test yapılmış, 1704 yeni vaka saptanmış, **toplam vaka sayısı 7402,**

hayatını kaybedenlerin sayısı ise toplam 108 olmuştur(27). Sağlık Bakanlığı illere, Operasyon Merkezi konulu bir yazı göndermiş, bununla İl Sağlık Müdürlükleri Operasyon Merkezleri’nin aktif hale getirilmesi, bu merkezlerde sürveyans, lojistik, destek, personel, iletişim, eğitim birimlerine uygun personelin görevlendirilerek pandemi döneminde ilin ihtiyacına uygun bir çalışma planının uygulanmasını istemiştir(15). Sağlık Bakanlığı, “COVID-19 hastalarında taburculuk ve izolasyon kuralları” adlı yeni bir algoritma yayınlamıştır(44).

29 Mart 2020: Son 24 saatte 9982 test yapılmış, 1815 yeni vaka saptanmış, **toplam vaka sayısı 9217’ye, toplam ölüm sayısı ise 131’e** ulaşmıştır(27). Sivas, Yozgat, Rize, Gümüşhane, Kütahya, Van, Tunceli, Çanakkale, Giresun, Malatya, Çankırı, Artvin illerinin bazı ilçelerindeki mahalle ve köyler COVID-19 kapsamında karantinaya alınmıştır. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, huzurevlerini yakından takip etmek üzere, ülke genelinde “Takip İzleme Birimleri” oluşturduklarını ve huzurevlerinin sosyal izolasyon kurallarına uygun hâle getirildiğini bildirmiştir(45). Milli Eğitim Bakanlığı ise meslek liselerinde tıbbi/cerrahi maske üretildiğini; N95 standardında maske ve yüz koruyucu siperlerin üretilmesi için de çalışmalar yapıldığını açıklamıştır(46).

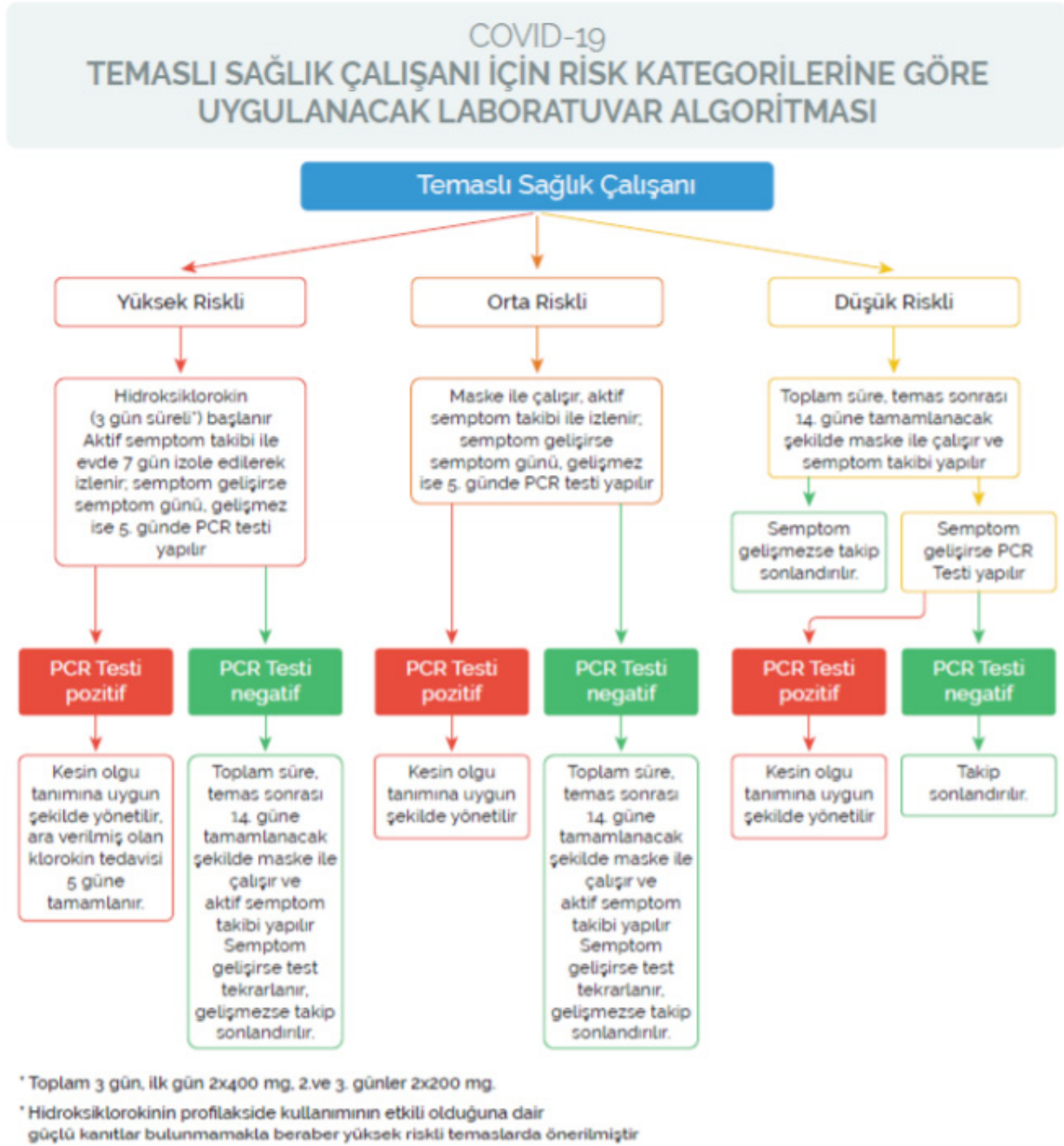
30 Mart 2020: Son bir günde yapılan test sayısının 11.535, yeni vaka sayısının 1610, **toplam vaka sayısının 10.827, hayatını kaybedenlerin toplam sayısının ise 168** olduğu açıklanmıştır(27). Sağlık Bakanlığı, COVID-19 yetkilendirilmiş tanı laboratuvarları sayısını 44 ilde 73’e çıkardığını duyurmuştur(47). İçişleri Bakanlığı, 30.03.2020 günü saat 15.15 itibarıyla 18 ildeki; 1 belde, 6 mahalle, 28 köy ve 4 mezra olmak üzere toplam 39 yerleşim yerinde karantina uygulandığını duyurmuştur(48). Adalet Bakanlığı ise İşyurtları kurumu başta tek kullanımlık maske olmak üzere 11 ceza infaz kurumundaki atölyelerde hükümlüler tarafından üretilen tulum, ameliyat önlüğü, göz pamuğu gibi 80 çeşit hastane tekstil ürünü ve tek kullanımlık ürünün imalatına hız verildiğini belirtmiştir(49). Avrupa, Amerika’da pandemi nedeniyle yaşanan ekonomik bunalımın halk üzerindeki etkisini azaltabilmek adına ekonomik destek paketleri açıklanırken, cumhurbaşkanlığı tarafından “Biz Bize Yeteriz

Türkiyem” adlı bir bağış kampanyası başlatılmıştır(50).

31 Mart 2020: Son 24 saatte 15422 test yapılmış, yapılan test sayısının bir önceki güne kıyasla %25 arttırıldığı, test merkezi sayısının ise 75’e çıkarıldığı ifade edilmiş, 2704 yeni vaka saptanmış, **toplam vaka sayısı 13.531’e, toplam ölüm sayısı ise 214’e** ulaşmıştır(27). Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilim Kurulu üyeleri, Çinli yetkililer ve bilim insanları ile video konferans gerçekleştirmiştir. Üç saat süren görüşmede: hastalığın seyri, bilinen özellikleri, yaş gruplarındaki etkileri, hastalığa özel semptomlar, tanı yöntemleri, tedavi protokolleri, aşı çalışmaları, iyileşen hastaların durumu gibi konular ele alınmıştır(51). Sağlık Bakanlığı 81 ilde oluşturulan psikososyal destek hattı bilgilerini paylaşmıştır(52). Milli Savunma Bakanlığı, ihtiyaç sahibi Şehit ve Gazi aileleri ile 65 yaş üzeri sivil vatandaşlarımıza yaşam malzemesi dağıtıldığını duyurmuştur(53).

1 Nisan 2020: Son bir günde yapılan test sayısının 14.396, yeni vaka sayısının 2148, **toplam vaka sayısının 15.679, hayatını kaybedenlerin toplam sayısının ise 277** olduğu açıklanmıştır. **COVID-19’a yakalanan sağlık çalışanı sayısı ise 601’dir.** Sağlık Bakanlığı COVID-19 virüsünün tüm ülkeye yayıldığını, tüm illerde pozitif vakalar olduğunu duyurmuş, en çok vaka ve en çok ölüm görülen 10 ili açıklamıştır (54). Ölenlerin %80’inin ve yoğun bakımdakilerin %75’inin 60 yaş üstü olduğu da açıklamalar arasındadır(55). İllerdeki vaka sayılarının açıklanması, epidemiyolojik planlama yapabilmek ve bölgesel önlemler alabilmek açısından önemlidir. Ülkemizdeki vakaların %60’ının İstanbul’da görülmesi, yurtdışından ülkeye girişlerin de buradan olması bize İstanbul’un salgın açısından önemli bir kaynak olabileceğini düşündürmektedir.

2 Nisan 2020: Gün içinde yapılan 18.757 testten 2456’sı pozitif çıkmış, böylece **toplam vaka sayısı 18.135’e, toplam ölüm sayısı ise 356’ya** ulaşmıştır. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberini güncellemiştir. Rehberde: Laboratuvar tanı testleri, vaka takip algoritması, evde hasta izlemi, ambulans ile hasta nakli, tedavi algoritması, COVID-19 hastalarında taburculuk ve izolasyon kuralları, morg ve defin hizmetleri ve teması olan sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi konularında değişiklikler yapılmıştır(56).



Şekil 3. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Temaslı Sağlık Çalışanı Algoritması

(kaynak: https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf)

3 Nisan 2020: Gün içinde yapılan 16.160 testten 2786'sı pozitif çıkmış, böylece **toplam vaka sayısı 20.921'e, toplam ölüm sayısı ise 425'e** ulaşmıştır. Cumhurbaşkanlığı kararları doğrultusunda: 30 büyük il ile Zonguldak 15 gün süre ile araç giriş-çıkışlarına kapatılmıştır. 20 yaş altına sokağa çıkma kısıtlaması getirilmiştir(57). Sağlık Bakanı: İstanbul'da 12.231 vaka, İzmir'de 1.105, Ankara'da 860, Konya'da 601, Kocaeli'de 500

vaka olduğu açıklamıştır. Nüfusa göre en riskli iller İstanbul, İzmir, Ankara, Konya ve Kocaeli olarak değerlendirilmiştir. İstanbul'da yapılan çalışmalarda bir vakanın sanıldığı gibi **2,6 kişiye değil, 16 kişiye** bulaştırdığını bildirmiştir(58). Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilim Kurulu'na 7 yeni Halk Sağlığı Uzmanı davet edilmiştir(15). Market ve pazarlarda maske takma zorunluluğu getirilmiştir

4 Nisan 2020: Son 24 saatte 19664 test yapılmış, 3013 yeni vaka saptanmış, **toplam vaka sayısı 23.934’e, toplam ölüm sayısı ise 501’e** ulaşmıştır(27). Gençlik ve Spor Bakanı, yurt dışından gelenlerin 14 günlük karantina süreçlerini geçirdikleri yurtlarda halen 15 bin 756 kişi bulunduğunu açıklamıştır. 51 ilde 78 yurdun, karantina yurdu olarak hizmet verdiği bildirilmiştir(59). Milli Savunma Bakanlığı, haftada toplam 1 milyon maske, 5 bin tulum, İlaç Fabrikası Müdürlüğüne de haftada 5 bin litre alkol bazlı dezenfektan üretildiğini açıklamıştır(60). Türk Hava Yolları, 3 Nisan 2020 saat 23:59’dan itibaren tüm iç hat uçuşlarını durdurduğunu duyurmuştur(61). DİSK, KESK, TMMOB ve TTB, salgınla etkin mücadelede halkın sağlığını, işini ve aşını korumak için imzaya açtığı 7 acil önlem çağrısını yayınlamıştır(62).

5 Nisan 2020: Son bir günde 20.065 test yapılmış, 3135 yeni vaka saptanmış, **toplam vaka sayısı 27.069, hayatını kaybedenlerin sayısı ise toplam 574** olmuştur(27). PTT, internet üzerinden ücretsiz maske temini sağlayacağını duyurmuştur(63). Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Temaslı Sağlık Çalışanı Algoritması’nı güncellemiştir: yüksek ve orta riskli çalışanlarda PCR testi 5. değil 7. gün yapılması ve düşük riskli çalışanlarda ise ilk testten 48 saat sonra ikinci PCR testi yapılması konularında değişiklik olmuştur(64). Sağlık Bakanı, 81 İl Sağlık Müdürü ile video konferans gerçekleştirerek illerdeki hastaların durumu, yoğun bakım doluluk oranları ve mevcut ihtiyaçları görüşmüştür(65).

6 Nisan 2020: 21.400 test yapılmış, bunlardan 3148’i pozitif çıkmış, **toplam vaka sayısı 30.217, toplam ölüm sayısı 649** olmuştur (29). Cumhurbaşkanı, parayla maske satmanın yasaklandığını, 20-65 yaş arasına PTT üzerinden haftada 5 adet ücretsiz maske sağlanacağını açıklamıştır(66). Ayrıca 45 gün içinde Atatürk Hava Limanı ve Sancaktepe’de 1000 odalık iki hastane kurulacağını duyurmuştur(67).

7 Nisan 2020: 20.023 test yapılmış, bunlardan 3892’si pozitif çıkmış, **toplam vaka sayısı 34.109, toplam ölüm sayısı 725** olmuştur(27). Sağlık Bakanı, vakaların yaş gruplarına dengeli dağılım gösterirken 65 yaş üstüne uygulanan sokağa çıkma kısıtlamasından sonra bu yaş grubundaki vaka sayılarında büyük bir azalma olduğunu, erkeklerde ve 20-65 yaş arasında vakaların yoğunlaştığını

ifade etmiştir. Psikolog ve sosyologlardan oluşan “Toplum Bilimleri Kurulu” kurulduğunu açıklamıştır. Evde izole edilen vakaların bir cep telefonu uygulaması ile dijital olarak takip edileceğini duyurmuştur(68).

8 Nisan 2020: 24.900 test yapılmış, 4117 yeni vaka saptanmış, **toplam vaka sayısı 38.226’ya, toplam ölüm sayısı 812’ye** ulaşmıştır(27). DSÖ, 7 Nisan’da bu yılın temasını “sağlık insan gücü” olarak belirlemiş, dünyada en çok vaka görülen 10 ülkenin 7’sinin Avrupa bölgesinde olması ve bölgede vaka sayılarının hızla artış göstermesi sebebiyle “Sağlık İşgücü Tahmin Aracı”nı geliştirmiştir(69). Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, COVID-19 ile mücadele sürecinde sağlık personelinin ruh sağlığını korumaya yönelik gönüllü psikiyatristlerden oluşan bir ekip ile görüşme imkanı sunan RUHSAD isimli mobil bir uygulama geliştirildiğini ilan etmiştir(70).

9 Nisan 2020: 28.578 test yapılmış, 4056 yeni vaka bulunmuş, **toplam vaka sayısı 42.282, toplam ölüm sayısı 908** olmuştur(27). Sağlık Bakanlığı, teması olan sağlık çalışanlarının değerlendirilmesi algoritmasını güncellemiştir: 14. Günde hızlı antikor testi yapılması konusunda değişiklik olmuştur(71). HSGM tarafından yayınlanan “Hastaneye yatış gerekmediği düşünülen kesin COVID-19 vakalarının evde izlemi” konulu yazı ile vakaların evde izlem kuralları belirlenmiştir(15).

10 Nisan 2020: 30.864 test yapılmış, 4747 yeni vaka bulunmuş, **toplam vaka sayısı 47.029, toplam ölüm sayısı 1006** olmuştur(27). 11 ve 12 Nisan için 30 büyük şehir ve Zonguldak’ta sokağa çıkma yasağı ilan edilmiştir(72).

11 Nisan 2020: Yapılan 33.170 test ile 5138 yeni vaka tespit edilmiş, **bir ayın sonunda toplam vaka sayısı 52.167, toplam ölüm sayısı 1101** olmuştur(27).

Tablo 1’de 11 Mart’tan 19 Nisan’a kadar olan vaka, ölüm, iyileşen, yoğun bakım, entübe ve test sayıları yer almıştır. Bu dönemde günlük vaka sayıları ve test sayıları yüksek seyretmiş, test sayıları 40 binlere ulaşmıştır. Güncel olarak Nisan sonunda günlük vaka sayılarının 3000’leri aşmadığı ve 2000’lere yöneldiği, ölüm sayılarının da 100’ün altında seyrettiği görülmüş, toplam vaka sayısı 100 binleri aşmış, toplam ölüm sayısı ise 3000’lere ulaşmıştır.

Tablo 1. Türkiye'deki Vaka, Ölüm, Yoğun Bakım, Entübe, İyileşen ve Test Sayıları

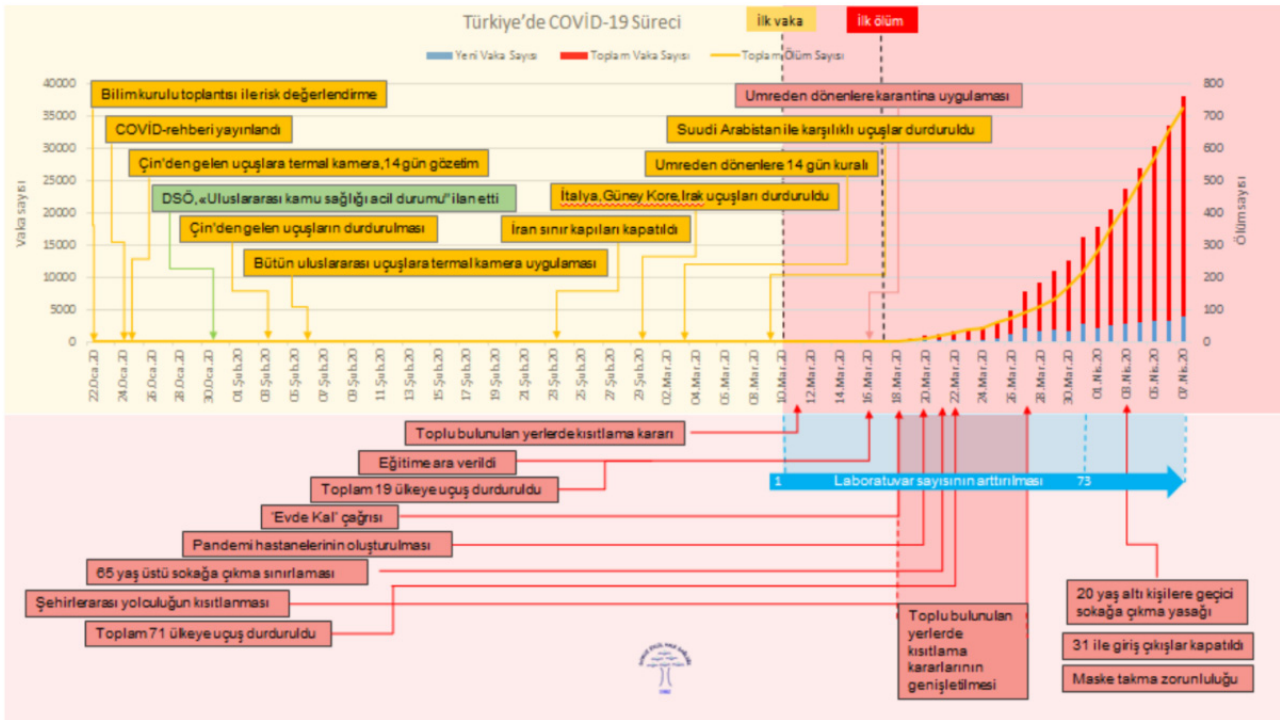
TARİH	VAKA SAYISI		ÖLÜM		İYİLEŞEN		YOĞUN BAKIM	ENTÜBE	TEST SAYISI	
	Yeni	Toplam	Yeni	Toplam	Yeni	Toplam			Yeni	Toplam
11 Mart 2020	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
12 Mart 2020	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
13 Mart 2020	4	5	-	-	-	-	-	-	-	-
14 Mart 2020	1	6	-	-	-	-	-	-	-	-
15 Mart 2020	12	18	-	-	-	-	-	-	-	-
16 Mart 2020	29	47	-	-	-	-	-	-	-	-
17 Mart 2020	51	98	1	1	-	-	-	-	-	-
18 Mart 2020	93	191	2	3	-	-	-	-	-	8002
19 Mart 2020	168	359	1	4	-	-	-	-	1981	9983
20 Mart 2020	311	670	5	9	-	-	-	-	3656	13.639
21 Mart 2020	277	947	12	21	-	-	-	-	2953	16.592
22 Mart 2020	289	1236	9	30	-	-	-	-	3753	20.345
23 Mart 2020	293	1529	7	37	-	-	-	-	3672	24.017
24 Mart 2020	343	1872	7	44	-	-	-	-	3952	27.969
25 Mart 2020	561	2433	15	59	-	-	-	-	5035	33.004
26 Mart 2020	1196	3629	16	75	-	-	-	-	7286	40.290
27 Mart 2020	2069	5698	17	92	-	42	344	241	7533	47.823
28 Mart 2020	1704	7402	16	108	28	70	445	309	7641	55.464
29 Mart 2020	1815	9217	23	131	35	105	568	394	9982	65.446
30 Mart 2020	1610	10.827	37	168	57	162	725	523	11.535	76.981
31 Mart 2020	2704	13.531	46	214	81	243	847	622	15.422	92.403
1 Nisan 2020	2148	15.679	63	277	90	333	979	692	14.396	106.799
2 Nisan 2020	2456	18.135	79	356	82	415	1101	783	18.757	125.556
3 Nisan 2020	2786	20.921	69	425	69	484	1251	867	16.160	141.716
4 Nisan 2020	3013	23.934	76	501	302	786	1311	909	19.664	161.380
5 Nisan 2020	3135	27.069	73	574	256	1042	1381	935	20.065	181.445
6 Nisan 2020	3148	30.217	75	649	284	1326	1415	966	21.400	202.845
7 Nisan 2020	3892	34.109	76	725	256	1582	1474	987	20.023	222.868
8 Nisan 2020	4117	38.226	87	812	264	1846	1492	995	24.900	247.768
9 Nisan 2020	4056	42.282	96	908	296	2142	1552	1017	28.578	276.338
10 Nisan 2020	4747	47.029	98	1006	281	2423	1667	1062	30.864	307.210
11 Nisan 2020	5138	52.167	95	1101	542	2965	1626	1021	33.170	340.380
12 Nisan 2020	4789	56.956	97	1198	481	3446	1665	978	35.720	376.100
13 Nisan 2020	4093	61.049	98	1296	511	3957	1786	1063	34.456	410.556
14 Nisan 2020	4062	65.111	107	1403	842	4799	1809	1087	33.070	443.626
15 Nisan 2020	4281	69.392	115	1518	875	5674	1820	1052	34.090	477.716
16 Nisan 2020	4801	74.193	125	1643	1415	7089	1854	1040	40.427	518.143
17 Nisan 2020	4353	78.546	126	1769	1542	8631	1845	1014	40.270	558.413
18 Nisan 2020	3783	82.329	121	1890	1822	10453	1894	1054	40.520	598.933
19 Nisan 2020	3977	86.306	127	2017	1523	11976	1922	1031	35.344	634.277

(kaynak: <https://twitter.com/drfahtettinkoca>)

2. PANDEMİ YÖNETİMİ

Ülkemizde Ocak ayından itibaren alınan önlemler ve yapılan çalışmalar gün gün incelenmiştir. Bu süreçte öncelikle uluslararası uçuş kısıtlamaları, yurt dışından gelenler için karantina uygulamaları, sanatsal aktivitelerin durdurulması sonrasında okulların tatil edilmesi, toplu yaşam alanlarının kapatılması, uygun sektörler için evden çalışma, kronik hastalığı olan çalışanlara idari izin verilmesi

ve belli yaş gruplarına sokağa çıkma kısıtlaması uygulanmıştır. Gelenen son durumda vakaların yoğunlaştığı 30 Büyükşehir ve akciğer hastalıklarının yoğun olarak görüldüğü Zonguldak’ta hafta sonları sokağa çıkma yasağı uygulanmaya başlanmıştır. Buna karşı vaka sayılarındaki artış sürmektedir. Bu durum, salgın yönetiminde halk sağlığı bakış açısıyla önlemlerin daha etkili bir şekilde ve hızla alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır.



Şekil 4: Türkiye’de COVID-19 Sürecinde Alınan Önlemlerin Kronolojik Akışı

(kaynak: <https://korona.hasuder.org.tr/pandeminin-28-gun-degerlendirmesi/>)

İl Pandemi Kurullarının etkinleştirilmesi ve sürveyans çalışmalarının yapılmasına başlanmıştır. Sürveyans çalışmaları salgınla mücadele açısından büyük önem gösterir. Mevcut vakaların bildirim sisteminde yer alması yanı sıra illerde il/ilçe sağlık müdürlükleri vasıtasıyla fiyasyon ekipleri test pozitif olan ve hastaneye yatırılmamış olan hastaların evlerine giderek gerekli yaklaşımlarda bulunmaktadır. Fiyasyon için hastanın geçmişe yönelik incelenmesi ve bu şekilde kaynak aranması yanı sıra temaslılarının belirlenmesi sağlanmaktadır. Evde kalarak tedavi alacak hastaların ve temaslıların belirlenerek uyacakları kurallar onam formları imzalatılarak takip edilmektedir. Ayrıca aile hekimleri tarafından da telefon aracılığıyla takipleri

sürdürülmektedir. Temaslılardan gerekenlerde ya da semptom ortaya çıkanlarda test için örnek alınmaktadır. Bu şekilde hastanede test yapılması ve tedavi hizmetleri yanı sıra sahada da çalışmalar sürdürülmektedir.

3. EPİDEMİYOLOJİK VERİLERİN YORUMLANMASI

Türkiye’nin vaka artış hızı ilk vakanın görüldüğü 11 Mart tarihinden Nisan başına kadar, diğer ülkelerle karşılaştırıldığında salgın eğrisinin 2 günde bir katlanma eğrisine yakın seyrettiği ve en hızlı artışın yaşandığı ülke olduğu görülmektedir (Şekil 5). Bu durum, ilk vakanın geç tespit edilmiş

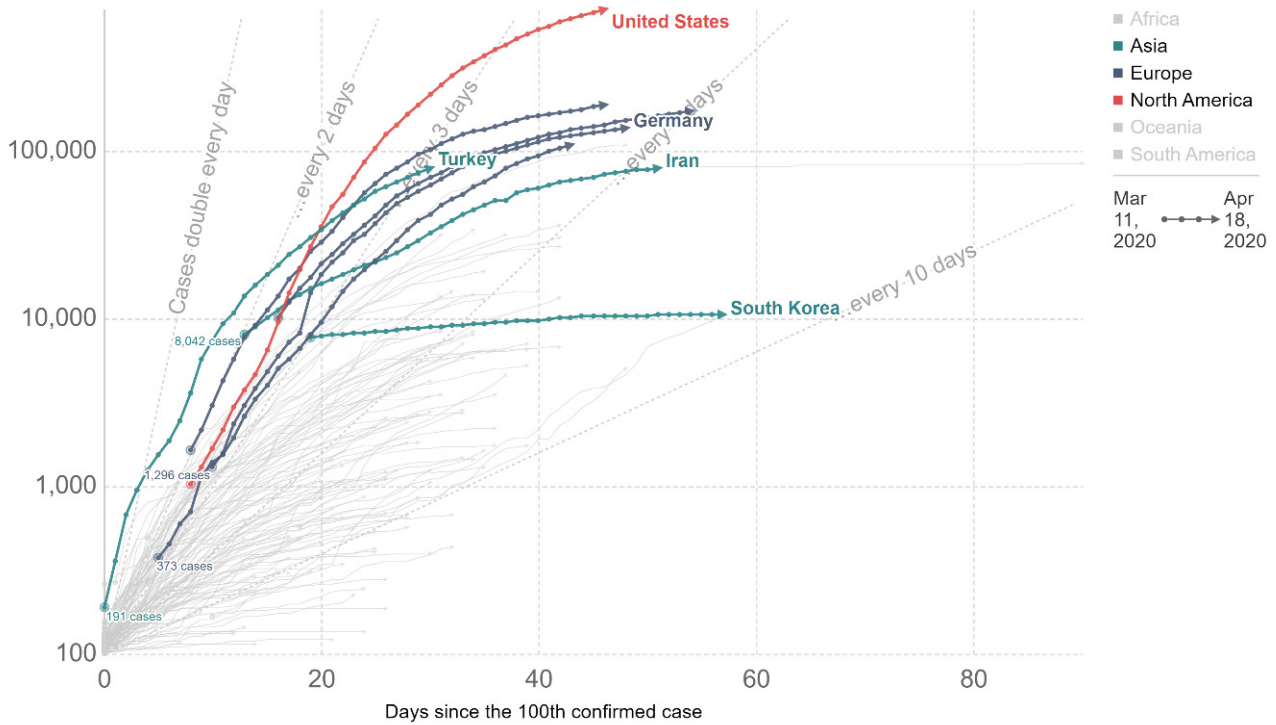
olması, o tarihte ülkemizde tanı konulmamış daha çok vaka olmasından kaynaklanabilir. DSÖ Avrupa bölgesi temsilcisi, Avrupa’da özellikle İngiltere ve Türkiye’deki vaka artış hızının endişe verici olduğunu belirtmiştir. Aynı zamanda yalnızca hafta sonları uygulanan sokağa çıkma yasağının etkili olup olmayacağı daha sonraki süreçte netlik kazanacaktır.

Nisan ortası itibarıyla Türkiye de vakalar belli bir oranda artmaya devam etmiş, ölüm sayıları da günde 100 ün üzerinde seyretmiştir. Ancak Nisan sonunda vaka ve ölüm sayılarında ılımlı bir düşme olmuştur. Türkiye, dünyada diğer ülkelerle karşılaştırıldığında vaka sayısı açısından 7.sırada, ölüm sayıları sıralamasında 12.sırada bulunmaktadır.

Türkiye’nin vaka fatalite oranı 19 Nisan 2020 itibarıyla %2.25’tir. Bu oranın dünya ortalamasına göre düşük olduğu görülmektedir (Şekil 6). Fatalite oranlarının düşük olması, Türkiye’deki yoğun

bakım yatağı, mekanik ventilatör vb. olanaklar açısından görece iyi durumda olması, yoğun bakım doluluk oranının ve servis yatak doluluk oranlarının henüz tam kapasiteye ulaşmamış olması dolayısıyla tedavi edici hizmetlerin yeterliliği ve genç nüfus oranının yüksekliği ile ilişkilendirilebilir.

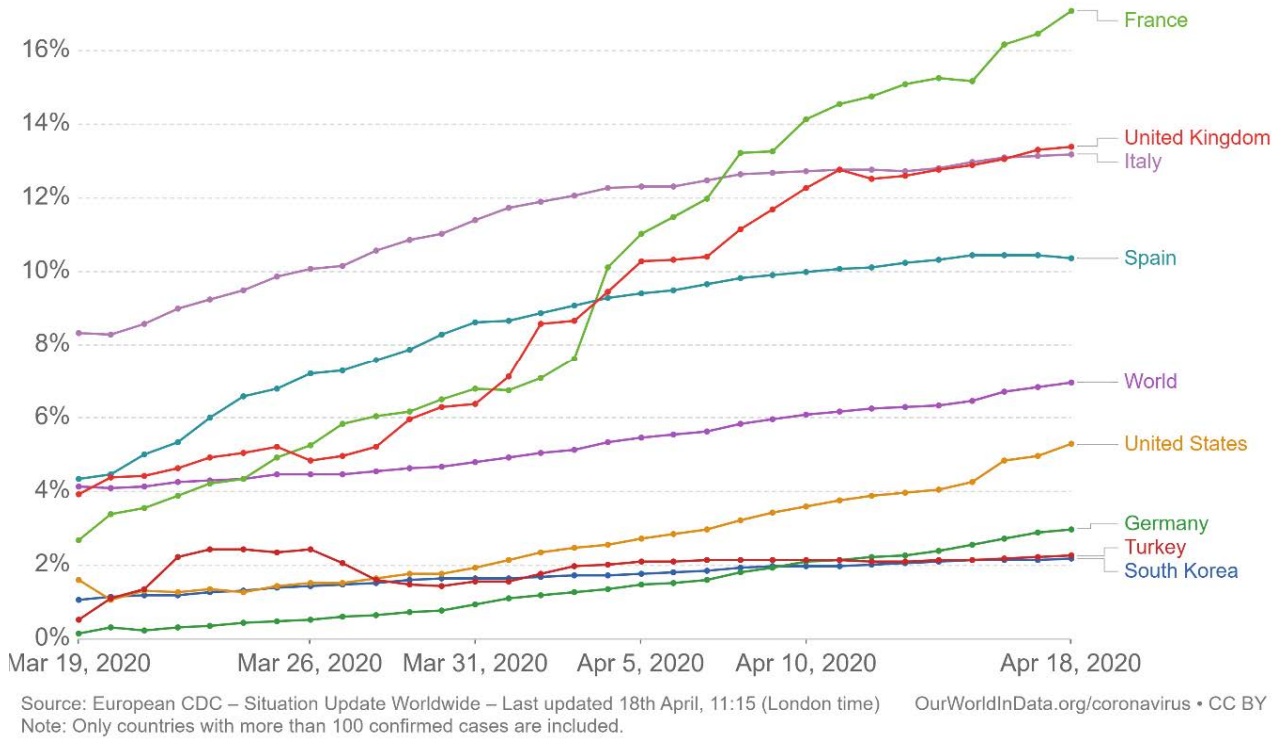
Vakalar, yüzdelik dağılıma göre incelendiğinde 20-55 yaş aralığında ve erkeklerde yoğunlaşmaktadır (Şekil 7). Bu durum, nüfusun büyük kısmını bu yaş grubunun oluşturmasından ve bu grubun iş hayatına devam etmek zorunda olmasından kaynaklanabilir. Salgın başında, COVID-19’dan etkilenenlerin ve ölenlerin çoğunlukla yaşlı ve kronik hastalıklara sahip kişiler olduğu açıklanmıştır. Ancak zaman ilerledikçe görülmektedir ki genç ve ek hastalığa sahip olmayan kişiler arasındaki vaka ve ölüm oranları da azımsanmayacak düzeydedir.



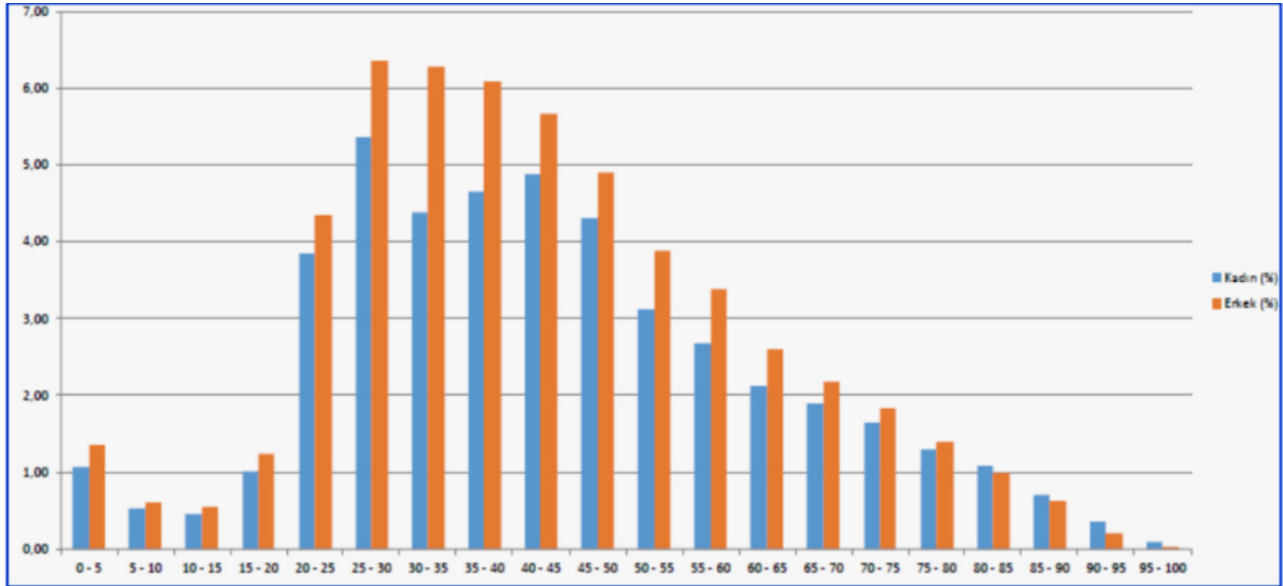
Source: European CDC – Situation Update Worldwide – Last updated 18th April, 11:15 (London time) OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Şekil 5. Türkiye’nin 100 Vaka Görülmesinden İtibaren COVID-19 Vaka Artış Hızının Bazı Ülkelerle Karşılaştırması

(kaynak: <https://ourworldindata.org/coronavirus>)



Şekil 6. Türkiye’nin Vaka Fatalite Oranlarının Bazı Ülkelerle Karşılaştırılması (kaynak: <https://ourworldindata.org/coronavirus>)



Şekil 7. Türkiye’de Vakaların Yaş Gruplarına ve Cinsiyete Göre Yüzdelik Dağılımı

(kaynak: <https://www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/tr-turkiyenin-koronavirus-tablosu-ilere-gore-yayilim-haritalari-yas-dagilimi-test-pozitifligi-orani-11-681-87888.html>)

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde COVID-19 pandemisinde ilk vakalar görece geç bir tarihte ortaya çıkmış ve önlem alma fırsatı yaratmış olsa da vaka ve ölüm sayılarında hızlı bir artış gözlenmiştir. Türkiye’de ilk vakadan sonra

6. günde 359 vaka varken, benzer rakamlara İngiltere’de 40. günde, İtalya’da 26. günde ulaşılmıştır. Dolayısıyla bölgeye bakıldığında, ülkemizde ilk vakanın geç tespit edilmiş olması, daha önce vakalar olabileceğine ya da ilk vakaların gözden

kaçmış olabileceğine işaret ederken, ani yükseliş durumu birden çok kaynak olabileceğini de akla getirmektedir. Sonuçta tüm illerde vakaların olduğu görülmekte ve özellikle vakalar orantısız bir şekilde yoğun olarak İstanbul'da bulunmaktadır.

Türkiye'de yaşlı nüfusun oranı salgın yaşanan pek çok ülkeye göre daha düşük olup örneğin; Kore, İtalya, İspanya, İngiltere, Almanya vb. ülkelerde %15-25 arasında iken Türkiye'de %9,1 olup, bu nedenle ölümlerin görece az olması beklenir. Aksi bir durum tedavi hizmetlerinde yetersizlik ya da vakalara ulaşamama, hastane hizmetlerinin mevcut vaka sayısına oranla yetersiz kaldığını düşündürcektir. Salgının bu hızla ilerlemesi durumunda ve mevcut vakaların %20 si için hastane tedavisi gerekeceğinden, hastane yatakları ve yoğun bakım olanakları gözden geçirilmelidir. Vaka ölüm oranı şu an için düşük gözükse de ağır vakalar henüz buraya yansımadığından, zaman içinde daha doğru hesaplanabilecektir.

Türkiye'deki mevcut duruma bakıldığında başlangıçta Umre'den ve yurt dışından gelen kişilerin gönüllü olarak sosyal izolasyon koşullarına uyacakları varsayılmış, ibadethane, alışveriş merkezi gibi toplu yaşam alanlarının kapatılması konusunda geç kalınmış, toplu taşıma kullanılmaya devam ettiğinden risk oluşturmuş, iş hayatının devam etmesinden dolayı sokağa çıkmak zorunda kalan kişiler risk altında kalmış, tanı testlerinin sağlanmasında ve uygulanmasında geç kalınmış, sağlık çalışanlarına koruyucu ekipman sağlanması konusunda kimi zaman sıkıntılar yaşanmıştır. Sokağa

çıkma konusu bireysel karara dayanmış, toplumda sosyal mesafe, maske kullanımı, bireysel hijyen önlemleri, el yıkama, dezenfektan kullanımı konularında uyumun tam olmadığı gözlenmiştir. Vakaların özellikleri ve bölgelere göre dağılımı daha ayrıntılı olarak verilebildiğinde ileriye yönelik analizler yapılabilecektir. Testlerin günlük sayısı son zamanlarda artırılmış olmakla birlikte daha fazla yapılması gereklidir. Toplumda sosyal izolasyon, el hijyeni, maske kullanımı konularında yetersizlik söz konusudur.

Pandemide temel yaklaşım, insanların birbiriyle temasını azaltmak, yaygın olarak test uygulamak, bulunan vakaları izole etmek, temaslılarını da bulmak olmalıdır. Salgın sırasında önlemlerin hızla alınması ve tüm bunların tam anlamıyla uygulanabilmesi gerekmektedir. En önemli nokta, vakaların oluşmasını engellemek olduğu için bulaşma araçlarının engellenmesi gerekir. Bunun için de toplu yaşam alanları tümüyle kapatılmalı; gıda, sağlık, güvenlik gibi yaşamın devamlılığı için zaruri sektörler dışında kalan iş kolları durdurulmalı ve çalışanlara ekonomik güvence sağlanmalıdır. Sokağa çıkma yasaklanmalıdır. Çok önemli bir görev yapan sağlık çalışanlarının güvenliği için çalışma koşulları düzenlenmeli ve koruyucu ekipman sağlanmalıdır. Salgının kontrolü için Halk Sağlığı ve Epidemiyoloji bilimsel yaklaşımı doğrultusunda hareket edilmeli, bu alandaki uzmanların görüşleri dikkate alınmalıdır. Epidemiyolojik verilerin bilinmesi, planlama ve önleme açısından hayati önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 Nedir? [Internet]. 2020. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/COVID-19>
2. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. worldometer. coronavirus cases [Internet]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/cases/>
4. Bilim Kurulu. 2019-nCoV Sağlık Çalışanları Rehberi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Internet]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/ncov/2019-nCoV_Hastal_Salk_alanlar_Rehberi.pdf
5. Anadolu Ajansı. Çin'den gelen yolcular İstanbul Havalimanı'nda termal kameralarla kontrol edildi [Internet]. Available from: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/cind-en-gelen-yolcular-istanbul-havalimaninda-termal-kameralarla-kontrol-edildi/1711905>
6. BBC Türkçe. Koronavirüs: Çin'den tahliye edilen 42 kişi Ankara'da 14 gün gözlem altında tutulacak. Available from: <https://www.bbc.com/turkce/haberler-turkiye-51340065>
7. China aljazeera news. Coronavirus spreads to more countries: All the latest updates. Available from: <https://web.archive.org/web/20200220065434/http://www.aljazeera.com/web/20200220065432/https://www.aljazeera.com/news/2020/01/cloneofcloneofcloneofcloneofchina-battles-corona-200130230453300.html>
8. Hürriyet Daily News. Turkey stops all flights from China as part of coronavirus measures. Available from: <https://www.hurriyetdailynews.com/turkey-to-suspend-flights-from-china-until-end-of-month-151705>

9. Sputnik news. Türkiye’nin Güney Kore, İtalya ve Irak ile gidiş-geliş tüm yolcu uçuşları durduruldu. Available from: <https://tr.sputniknews.com/turkiye/202002291041508719-turkiyenin-guney-kore-italya-ve-irak-ile-gidis-gelis-tum-yolcu-ucuslari-durduruldu/>
10. Daily Sabah. Turkey leading example in fight against coronavirus. Available from: <https://www.dailysabah.com/turkey/turkey-leading-example-in-fight-against-coronavirus/news>
11. Ziya Selçuk. Milli Eğitim Bakanı Selçuk’tan eğitimde koronavirüs önlemlerine ilişkin açıklama [Internet]. Anadolu Ajansı. Available from: <https://twitter.com/AACanli/status/1238164782693449728>
12. Fahrettin Koca. Turkey remains firm, calm as first coronavirus case confirmed. Dly Sabah [Internet]. Available from: <https://www.dailysabah.com/turkey/turkey-remains-firm-calm-as-first-coronavirus-case-confirmed/news>
13. Ziya Selçuk. BAKAN SELÇUK, KORONAVİRÜS’E KARŞI EĞİTİM ALANINDA ALINAN TEDBİRLERİ AÇIKLADI. TC Milli Eğitim Bakanlığı [Internet]. Available from: <http://www.meb.gov.tr/bakan-selcuk-koronaviruse-karsi-egitim-alaninda-alinan-tedbirleri-acikladi/haber/20497/tr>
14. Fahrettin Koca. Türkiye’de koronavirüs vaka sayısı 5’e yükseldi, 9 ülkeye daha uçuşlar durduruldu. sputnik news [Internet]. Available from: <https://tr.sputniknews.com/turkiye/202003131041591545-koca-koronavirusun-turkiyedeki-seyri-diger-ulkelere-kiyasla-bir-avantaj-sunmakta/>
15. HASUDER. HALK SAĞLIĞI UZMANLARI DERNEĞİ (HASUDER) YENİ KORONAVİRÜS (COVID-19) HABER POSTASI. Available from: <https://korona.hasuder.org.tr/korona-postasi/>
16. Keleş N. Ulaştırma ve Altyapı Bakanı Turhan: 9 ülkeye uçuşlar durduruldu. Anadolu Ajansı [Internet]. Available from: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/ulastirma-ve-altyapi-bakani-turhan-9-ulkeye-ucuslar-durduruldu/1765375>
17. CNN TÜRK. Cumhurbaşkanı Erdoğan 18 Mart 2020 koronavirüs açıklaması [Internet]. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=l_wIyNVS-j0
18. Bakan Koca: Umre’den dönen bir vatandaşın korona virüsü testi pozitif çıktı. Available from: <https://www.gazeteduvar.com.tr/gundem/2020/03/15/koca-umreden-donen-bir-kiside-korona-virusu-cikti/>
19. Sputnik Türkiye. Türkiye ile Gürcistan’dan Sarp Sınır Kapısı’nı geçici olarak kapatma kararı. Available from: <https://tr.sputniknews.com/turkiye/202003141041596431-turkiye-ile-gurcistandan-sarp-sinir-kapisini-gecici-olarak-kapatma-karari/>
20. Sputnik news. Umreden dönen 10 bin 330 kişi Ankara ve Konya’daki öğrenci yurtlarında karantinaya alındı. Available from: <https://tr.sputniknews.com/turkiye/202003151041598178-umreden-donenler-ankara-ve-konyadaki-yurtlarda-karantinaya-alindi/>
21. Hürriyet Daily News. Son dakika haberi... Sağlık Bakanı Koca sosyal medyada dolaşan Corona Virüsü belgesi hakkında açıklama yaptı. Available from: <https://www.hurriyet.com.tr/gundem/son-dakika-haberi-saglik-bakani-fahrettin-koca-duyurdu-vaka-sayisi-artti-41469674>
22. T.C. İç İşleri Bakanlığı. 81 İl Valiliğine Koronavirüs Tedbirleri Konulu Ek Bir Genelge Daha Gönderildi [Internet]. Available from: <https://www.icisleri.gov.tr/81-il-valiligine-koronavirus-tedbirleri-konulu-ek-genelge-gonderildi>
23. Sağlık Bakanı Fahrettin Koca corona virüsü vaka sayısını açıkladı. Milliyet Haber [Internet]. Available from: <https://www.milliyet.com.tr/gundem/son-dakika-bakan-kocadan-corona-virusu-aciklamasi-toplam-vaka-47-oldu-6167121>
24. Sputnik news. Sağlık Bakanı Koca: Koronavirüs testi pozitif çıkan yeni vakalarımız var, 6 ülkeye daha uçuş yasağı getirildi. Available from: <https://tr.sputniknews.com/turkiye/202003161041614148-saglik-bakani-koca-koronavirusle-ilgili-aciklama-yapiyor/>
25. Din İşleri Yüksek Kurulu. Din İşleri Yüksek Kurulu’ndan Cuma namazıyla ilgili açıklama. Available from: <https://diyanet.gov.tr/tr-TR/Kurumsal/Detay/29391>
26. Altaş M. Sağlık Bakanı Koca: Koronavirüsle mücadelemizde ilk kez bir hastamı kaybettim. Anadolu Ajansı [Internet]. Available from: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/saglik-bakani-koca-koronavirusle-mucadelemizde-ilk-kez-bir-hastami-kaybettim/1769769>
27. Dr. Fahrettin Koca. Sağlık Bakanı Açıklamaları. Available from: <https://twitter.com/drfahtettinkoca>
28. TTB-UDEK. BASINA VE KAMUOYUNA COVID-19 SALGININA AKIL VE BİLİM YOL GÖSTERİYOR / GÖSTERECEK. Available from: <http://www.hekimlik.org/koronavirus/merhaba/>
29. T.C. Sağlık Bakanlığı. Pandemi Hastaneleri. 0(9):0-1. Available from: <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklemti/101502,pandemi-hastaneleripdf.pdf?0>
30. T.C. Sağlık Bakanlığı. Koronavirüs Testi 15 Dakikada Çıkacak [Internet]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,64570/koronavirus-testi-15-dakikada-cikacak.html>
31. T.C. İç İşleri Bakanlığı. 65 Yaş ve Üstü ile Kronik Rahatsızlığı Olanlara Sokağa Çıkma Yasağı Genelgesi. Available from: <https://www.icisleri.gov.tr/65-yas-ve-ustu-ile-kronik-rahatsizligi-olanlara-sokaga-cikma-yasagi-genelgesi>
32. DHA. Ankara ve İzmir belediyeleri duyurdu: 65 yaş ve üstünün ücretsiz ulaşım kartları iptal edildi. Available from: <http://www.cumhuriyet.com.tr/haber/ankara-ve-izmir-belediyeleri->

- duyurdu-65-yas-ve-ustunun-
ucretsiz-ulasim-kartlari-iptal-
edildi-1728673
33. NTV. 46 ülkeye daha uçuşlar
durdurulacak. Available from:
[https://www.ntv.com.tr/turkiye/46-
ulkeye-daha-ucuslar-
durdurulacak,GiK7Wg6laEecoCM
mBlBasg](https://www.ntv.com.tr/turkiye/46-
ulkeye-daha-ucuslar-
durdurulacak,GiK7Wg6laEecoCM
mBlBasg)
34. Cumhurbaşkanlığı. COVID-19
Kapsamında Kamu Çalışanlarına
Yönelik İlave Tedbirler [Internet].
resmi gazete; p.: 31076 (Mükerrer).
Available from:
[https://www.resmigazete.gov.tr/es-
kiler/2020/03/20200322M1-1.pdf](https://www.resmigazete.gov.tr/es-
kiler/2020/03/20200322M1-1.pdf)
35. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı
Genel Müdürlüğü. COVID-19
REHBERİ.
36. Dr. Fahrettin Koca. Bilim Kurulu
Toplantımızın ardından
Koronavirüs ile ilgili son
gelişmeler ve aldığımız yeni
tedbirlere ilişkin basın
açıklamamız. Anadolu Ajansı
[Internet]. Available from:
[https://twitter.com/drfahtinkoca/
status/1242124881908678667](https://twitter.com/drfahtinkoca/
status/1242124881908678667)
37. TTB. TTB Sağlık Çalışanlarının
COVID-19 Virüsüne Maruz
Kalımına İlişkin Risk
Değerlendirmesi anketinin ön
raporu açıklandı. Available from:
[http://www.ttb.org.tr/kollar/COVI
D19/index.php](http://www.ttb.org.tr/kollar/COVI
D19/index.php)
38. Anadolu Ajansı. Cumhurbaşkanı
Erdoğan ulusa seslendi [Internet].
Available from:
[https://www.cnnturk.com/turkiye/c-
umhurbaskani-erdogan-ulusa-
seslenecek](https://www.cnnturk.com/turkiye/c-
umhurbaskani-erdogan-ulusa-
seslenecek)
39. Anadolu Ajansı. İki Bakan,
Koronavirüs Bilim Kurulu
Toplantısı'nın Ardından Açıklama
Yaptı [Internet]. Available from:
[https://www.saglik.gov.tr/TR,6469
3/iki-bakan-koronavirus-bilim-
kurulu-toplantisinin-ardindan-
aciklama-yapti.html](https://www.saglik.gov.tr/TR,6469
3/iki-bakan-koronavirus-bilim-
kurulu-toplantisinin-ardindan-
aciklama-yapti.html)
40. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19
Teması Olan Sağlık Çalışanlarının
Değerlendirilmesi. Available from:
[https://ohsad.org/wp-content/
uploads/2020/03/COVID19-
TemasiOlanSaglikCalisanlarininD
egerlendirilmesi.pdf](https://ohsad.org/wp-content/
uploads/2020/03/COVID19-
TemasiOlanSaglikCalisanlarininD
egerlendirilmesi.pdf)
41. T.C. Ticaret Bakanlığı. İHRACI
YASAK VE ÖN İZNE BAĞLI
MALLARA İLİŞKİN TEBLİĞ
(İHRACAT 96/31)'DE
DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA
DAİR TEBLİĞ(İHRACAT
2020/6). Resmi Gazete [Internet].
Available from:
[https://www.resmigazete.gov.tr/es-
kiler/2020/03/20200326-13.htm](https://www.resmigazete.gov.tr/es-
kiler/2020/03/20200326-13.htm)
42. PROF. DR. M. A. YEKTA
SARAÇ. Yüksek Öğretim Kurulu
Basın Açıklaması. Available from:
[https://www.yok.gov.tr/Sayfalar/H
aberler/2020/YKS_Ertelenmesi
Basin_Aciklamasi.aspx](https://www.yok.gov.tr/Sayfalar/H
aberler/2020/YKS_Ertelenmesi
Basin_Aciklamasi.aspx)
43. Cumhuriyet Gazetesi. Kendirli
Beldesi karantina altına alındı.
Available from:
[http://www.cumhuriyet.com.tr/hab-
er/kendirli-beldesi-karantina-
altina-alindi-1729806](http://www.cumhuriyet.com.tr/hab-
er/kendirli-beldesi-karantina-
altina-alindi-1729806)
44. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19
HASTALARINDA
TABURCULUK VE
İZOLASYON KURALLARI. 28
Mart 2020 [Internet]. Available
from:
[https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr
/depo/algorithmalar/COVID19-
TaburculukveIzolasyonKurallari-
28032020.pdf.pdf](https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr
/depo/algorithmalar/COVID19-
TaburculukveIzolasyonKurallari-
28032020.pdf.pdf)
45. Aile Çalışma ve Sosyal Hizmetler
Bakanı Zehra Zümrüt Selçuk.
Bakan Selçuk: “Huzurevlerimizin
Anlık Takibi İçin Takip İzleme
Birimleri Oluşturduk.” Available
from:
[https://www.ailevecalisma.gov.tr/tr-
tr/haberler/bakan-selcuk-
huzurevlerimizin-anlik-takibi-icin-
takip-izleme-birimleri-olusturduk/](https://www.ailevecalisma.gov.tr/tr-
tr/haberler/bakan-selcuk-
huzurevlerimizin-anlik-takibi-icin-
takip-izleme-birimleri-olusturduk/)
46. Milli Eğitim Bakanlığı. KARA
GÜN DOSTU MESLEKİ EĞİTİM.
29 Mart 2020 [Internet]. Available
from: [http://www.meb.gov.tr/kara-
gun-dostu-mesleki-
egitim/haber/20601/tr](http://www.meb.gov.tr/kara-
gun-dostu-mesleki-
egitim/haber/20601/tr)
47. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19
Yetkilendirilmiş Tanı
Laboratuvarları Listesi. 30 Mart
2020 [Internet]. Available from:
[https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr
/tr/COVID-19-yetkilendirilmis-
tani-laboratuvarlari-listesi.html](https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr
/tr/COVID-19-yetkilendirilmis-
tani-laboratuvarlari-listesi.html)
48. T.C. İç İşleri Bakanlığı. Basın
Açıklaması [Internet]. 30 Mart
2020. Available from:
[https://www.icisleri.gov.tr/basin-
aciklamasi-03-30](https://www.icisleri.gov.tr/basin-
aciklamasi-03-30)
49. Bakanlık TCA. HÜKÜMLÜLER
SAĞLIK KURUMLARI İÇİN
AYDA 1,5 MİLYON MASKE
ÜRETİYOR. 30 Mart 2020
[Internet]. Available from:
[http://www.basin.adalet.gov.tr/Etki
nlik/hukumluler-saglik-kurumlari-
icin-ayda-15-milyon-maske-
uretiyor](http://www.basin.adalet.gov.tr/Etki
nlik/hukumluler-saglik-kurumlari-
icin-ayda-15-milyon-maske-
uretiyor)
50. Cumhurbaşkanı Recep Tayyip
Erdoğan. #BizBizeYeterizTürkiyem. 30 Mart
2020 [Internet]. Available from:
[https://twitter.com/RErdoğan
/status/1244706919866122240](https://twitter.com/RErdoğan
/status/1244706919866122240)
51. T.C. Sağlık Bakanlığı. Çin ile
Video Konferans Gerçekleştirildi
(26.03.2020). Available from:
[https://www.saglik.gov.tr/TR,6472
0/cin-ile-video-konferans-
gercekleştirildi-26032020.html](https://www.saglik.gov.tr/TR,6472
0/cin-ile-video-konferans-
gercekleştirildi-26032020.html)
52. T.C. Sağlık Bakanlığı. 81 İl
Psikososyal Destek Hat Bilgileri.
31 Mart 2020 [Internet]. Available
from:
[https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr
/tr/destek-hat-bilgileri](https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr
/tr/destek-hat-bilgileri)
53. T.C. Milli Savunma Bakanlığı.
Şehit ve Gazi Ailelerimiz ile 65 Yaş
Üzeri Vatandaşlarımıza Yaşam
Malzemesi Dağıtıldı. 31 Mart 2020
[Internet]. Available from:
[https://www.msb.gov.tr/SlaytHabe-
r/3132020-65833](https://www.msb.gov.tr/SlaytHabe-
r/3132020-65833)
54. Habertürk. Koronavirüs'ün illere
göre dağılımı açıklandı. 01042020
[Internet]. Available from:
[https://www.haberturk.com/korona
virus-un-illere-gore-dagilimi-
aciklandi-2632290](https://www.haberturk.com/korona
virus-un-illere-gore-dagilimi-
aciklandi-2632290)
55. Dr. Fahrettin Koca. Riskli Gruplar.
01042020 [Internet]. Available
from: [https://twitter.com/
drfahtinkoca/status/1245624414
017732613/video/1](https://twitter.com/
drfahtinkoca/status/1245624414
017732613/video/1)
56. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı
Genel Müdürlüğü. COVID-19
(SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)
REHBERİ. 2 Nisan 2020 [Internet].
Available from:
[https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr
/depo/rehberler/COVID-
19_Rehberi.pdf](https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr
/depo/rehberler/COVID-
19_Rehberi.pdf)
57. T.C. Cumhurbaşkanlığı.
Ülkemizde hayatı ne zaman
normale döndürebileceğimiz 83
milyon olarak bizlerin elindedir.
03032020 [Internet]. Available

- from:
<https://www.tccb.gov.tr/haberler/410/118096/-ulkemizde-hayati-ne-zaman-normale-dondurebilecegimiz-83-milyon-olarak-bizlerin-elindedir->
58. Anadolu Ajansı. Sağlık Bakanı Koca: Son 24 saatte 69 kişi yaşamını yitirdi. 03042020 [Internet]. Available from: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavir-us/saglik-bakani-koca-son-24-saatte-69-kisi-yasamini-yitirdi/1791413>
59. T.C. Gençlik ve Spor Bakanlığı. KARANTİNA YURTLARINDA HALEN 15 BİN 756 VATANDAŞIMIZ MİSAFİR EDİLİYOR. 04042020 [Internet]. Available from: <http://www.gsb.gov.tr/HaberDetaylari/1/1/186879/karantina-yurtlarinda-halen-15-bin-756-vatandasimiz-misafir-ediliyor.aspx>
60. T.C. Milli Savunma Bakanlığı. MKEK Tarafından Haftada 2.5 Milyon Maske Üretimi İçin Çalışmalarımızı Tamamladık. 04042020 [Internet]. Available from: <https://www.msb.gov.tr/SlaytHaber/442020-40413>
61. Türk Hava Yolları. Koronavirüs kaynaklı uçuş iptalleri. 03042020 [Internet]. Available from: <https://www.turkishairlines.com/tr-int/duyurular/coronavirus-salgini/iptal-seferler/>
62. TTB. 7 Acil Önlem İmzacıları Hükümeti Bu Önlemleri Almaya Çağırıyor! 04042020 [Internet]. Available from: https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=3f62aa3a-7667-11ea-b329-aa051764b049
63. PTT. Online Ücretsiz Maske Temini. 05042020 [Internet]. Available from: <https://maske.epttavm.com>
64. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Teması Olan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi. 05042020 [Internet]. Available from: <https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19-TemasiOlanSaglikCalisanlarininDeğerlendirilmesi.pdf>
65. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bakan Koca, İl Sağlık Müdürleriyle Görüştü. 05042020 [Internet]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,64903/bakan-koca-il-saglik-mudurleriyle-gorustu.html>
66. T.C. Cumhurbaşkanlığı. 20-65 yaş arası vatandaşlara ücretsiz maske dağıtılacak (e-devlet üzerinden başvuru). 06042020 [Internet]. Available from: <https://www.ntv.com.tr/turkiye/20-65-yas-arasi-vatandaslara-uccretsiz-maske-dagitilacak-e-devlet-uzerinden-basvuru,0dp7HxA5Vke106RoIqz8pw>
67. T.C. Cumhurbaşkanlığı. Koronavirüs salgınının üstesinden gelecek imkân, moral ve kararlılığa sahibiz. 06042020 [Internet]. Available from: <https://www.tccb.gov.tr/haberler/410/118105/-koronavirus-salgininin-ustesinden-gelecek-imk-n-moral-ve-kararlilik-sahibiz->
68. T.C. Sağlık Bakanlığı. Mücadelemizdeki Ortak Payda İnsan Sağlığıdır. 07042020 [Internet]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,64935/mucadelemizdeki-ortak-payda-insan-sagligidir.html>
69. WHO Europe. Health Workforce Estimator (HWFE). 08042020 [Internet]. Available from: <https://euro.sharefile.com/share/view/s1df028894aa49abb/fob92ed8-23cb-4b24-a746-524bb6a27843>
70. T.C. Sağlık Bakanlığı. RUHSAD Uygulaması. 08042020 [Internet]. Available from: https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/37081,ruhsad-uygulamasiustyazipdf.pdf?0&_tag1=F5A16DDBE4FF19363630793070A8025A1C3BBE78
71. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Teması Olan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi. 08042020 [Internet]. Available from: <https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19-TemasiOlanSaglikCalisanlarininDeğerlendirilmesi.pdf>
72. Anadolu Ajansı. İçişleri Bakanlığından 31 il için hafta sonu sokağa çıkma yasağı kararı. 10042020 [Internet]. Available from: <https://www.aa.com.tr/tr/turkiye/icisleri-bakanligindan-31-il-icin-hafta-sonu-sokaga-cikma-yasagi-karari/1800484>

COVID-19 Pandemisinin Başlangıç Noktası Çin'e Özgü Bulgular ve Kontrol Önlemleri

Öğr. Gör. Ayşe Nur Usturalı Mut, Prof. Dr. Meltem Çöl

Bölüm

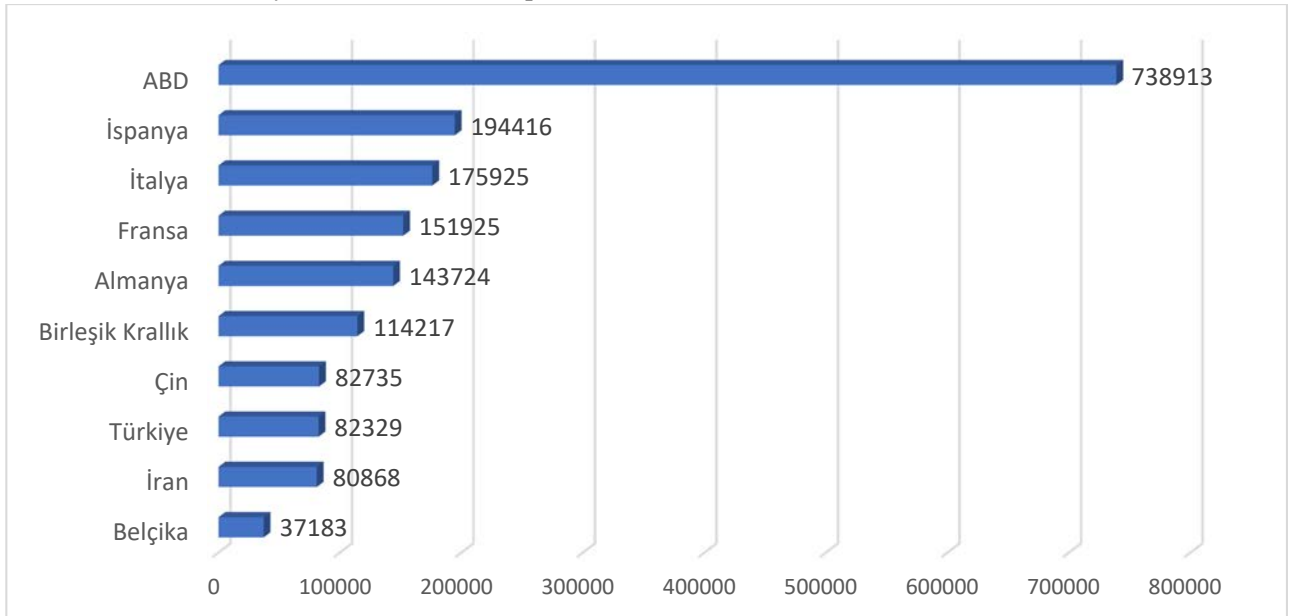
27

1. GENEL BİLGİLER

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin en büyük şehri Vuhan'da pnömoni olgularıyla başlayan ve sonrasında pandemiye sebep olan virüs 3 Ocak 2020'de Vuhan'daki bir hastanın bronkoalveolar lavajında 2019 yeni tip coronavirüs (SARS-CoV-2) olarak tanımlandı (1).

Çin dışındaki ilk COVID-19 vakaları 13 Ocak'ta Tayland'da ve 15 Ocak'ta Japonya'da görülmüştür. Ardından Ocak ayının ikinci yarısında Avustralya, Nepal, ABD, Tayvan, Fransa, Malezya, Kanada, Singapur, Güney Kore, Birleşik Arap Emirlikleri, Kamboçya, Almanya, Sri Lanka, Finlandiya, Hindistan, Filipinler,

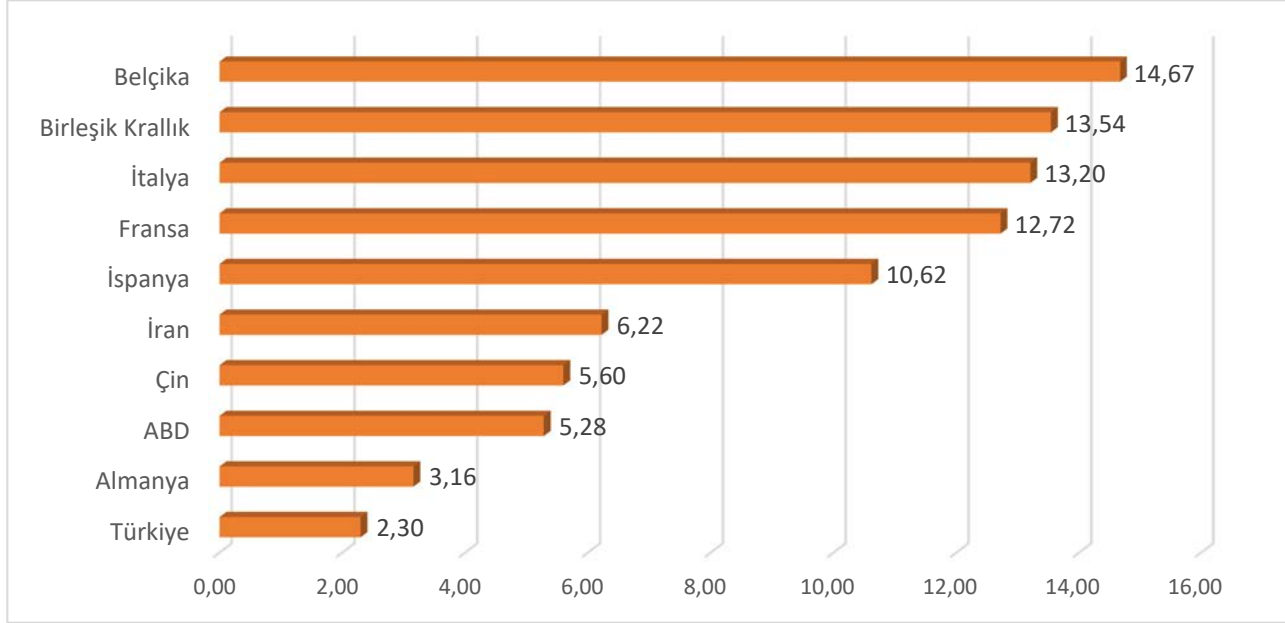
Birleşik Krallık, İtalya ve Vietnam'da ilk vakalar görülmeye başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 30 Ocak'ta SARS-CoV-2 epidemisinin uluslararası bir halk sağlığı acili olduğunu duyurmuştur. Şubat ayında Rusya, İspanya, İsveç, Belçika, Mısır, İran, İsrail, Lübnan, Bahreyn ve Kuveyt ile birlikte 36 ülke daha ilk vakalarını bildirmiştir (2). 19 Nisan itibariyle dünya üzerinde 200'den fazla ülkede toplam 2.332.456 SARS-CoV-2 pozitif hasta bulunmaktadır. Ölüm sayısı 160.784; iyileşen kişi sayısı ise 600.006'dır (3). En fazla toplam vakaya sahip olan ilk beş ülke ABD (738.913), İspanya (194.416), İtalya (175.925), Fransa (151.793) ve Almanya'dır (143.724) (Resim 1) (2).



Resim 1. 19 Nisan itibariyle en fazla COVID-19 vakası olan ilk 10 ülkenin vaka sayıları

Dünya Sağlık Örgütü vaka fatalite hızını %3.4 olarak tahmin etmektedir (4). Ancak sonuçlanmış vakaların %21'inin ölümle sonuçlandığı, %79'unun ise iyileştiği bilinmektedir (3). Vaka sayısı en fazla olan 10 ülke arasında COVID-19

fatalite hızı en yüksek olan beş ülke; Belçika (%14,67), Birleşik Krallık (13,54), İtalya (%13,20), Fransa (%12,72) ve İspanya'dır (%10,62) (Resim 2) (2).



Resim 2. 19 Nisan itibariyle en fazla COVID-19 vakası olan ilk 10 ülkenin vaka fatalite hızları ((toplam ölüm sayısı/ toplam vaka sayısı)*100)

Çin'de ortaya çıkan ilk COVID-19 vakalarının Huanan deniz ürünleri marketi ile ilişkili olarak ortaya çıktığı bilinmektedir (5). İnsandan insana bulaş damlacık yoluyla gerçekleşmektedir. Bu sebeple, uzun süre damlacıkların yüksek konsantrasyonuna maruz kalınan yakın çevre potansiyel olarak bulaş olasılığı taşımaktadır (1). R0 değeri MERS-CoV'dan anlamlı olarak yüksektir (6). Dünya Sağlık Örgütü R0'ı 1,4-2,5 olarak tahmin etmektedir. 14 çalışmayı inceleyen bir derlemeye göre R0 değeri ortalama 3,28, ortanca 2,79 olarak hesaplanmıştır (7).

Bu derlemenin amacı COVID-19 pandemisinde Çin'e özgü durumun ve kontrol önlemlerinin incelenmesidir.

2. ÇİN'E ÖZGÜ DURUM

Çin Komünist Partisi tarafından yönetilmekte olan Çin; dünyanın en kalabalık ülkesidir. Nüfusunun %11,19'unu 65 yaş üstü bireyler oluşturmaktadır (8). Dünyada kişi başına düşen doktor sayısı bakımından 32., hemşire sayısı bakımından 34.,

hastane yatağı sayısı bakımından ise 18. sırada bulunmaktadır. Çin'e ait demografik özellikler, gelişmişlik göstergeleri ve sağlık hizmetine dair çeşitli özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir (9).

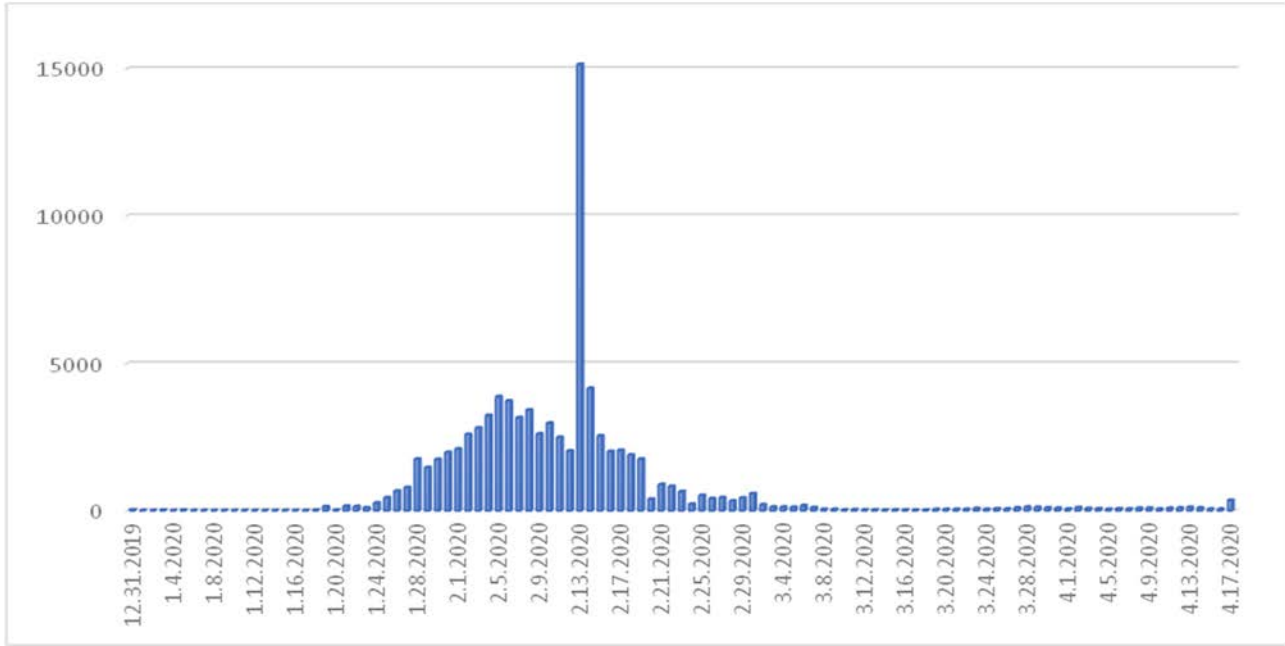
Tablo 1. Çin'e ait çeşitli özellikler

Nüfus	1.437.798.213
Nüfus yoğunluğu	153 / km ²
<15 yaş nüfus yüzdesi	17,6
≥65 yaş nüfus yüzdesi	11,19
Doğumda yaşam beklentisi	76,5 yıl
Ortalama eğitim yılı	7,9 yıl
Gini katsayısı	0,55
İnsani gelişim indeksi	0,758
Bebek ölüm hızı	8,0 / 1000 canlı doğum
5 yaş altı ölüm hızı	9,8 / 1000 canlı doğum
Gayri safi yurtiçi hasıla	10,872 US \$ / kişi başı
Hastane yatağı sayısı	4,3/ 1000 kişi
Yoğun bakım yatak sayısı	3,6 / 100,000 kişi
Her gün sigara içen yüzdesi	%24,7 (15 yaş üstü)
Doktor sayısı	2,0 / 1000 kişi
Hemşire sayısı	2,7 / 1000 kişi
Sağlık harcaması	688 US \$/ kişi başı

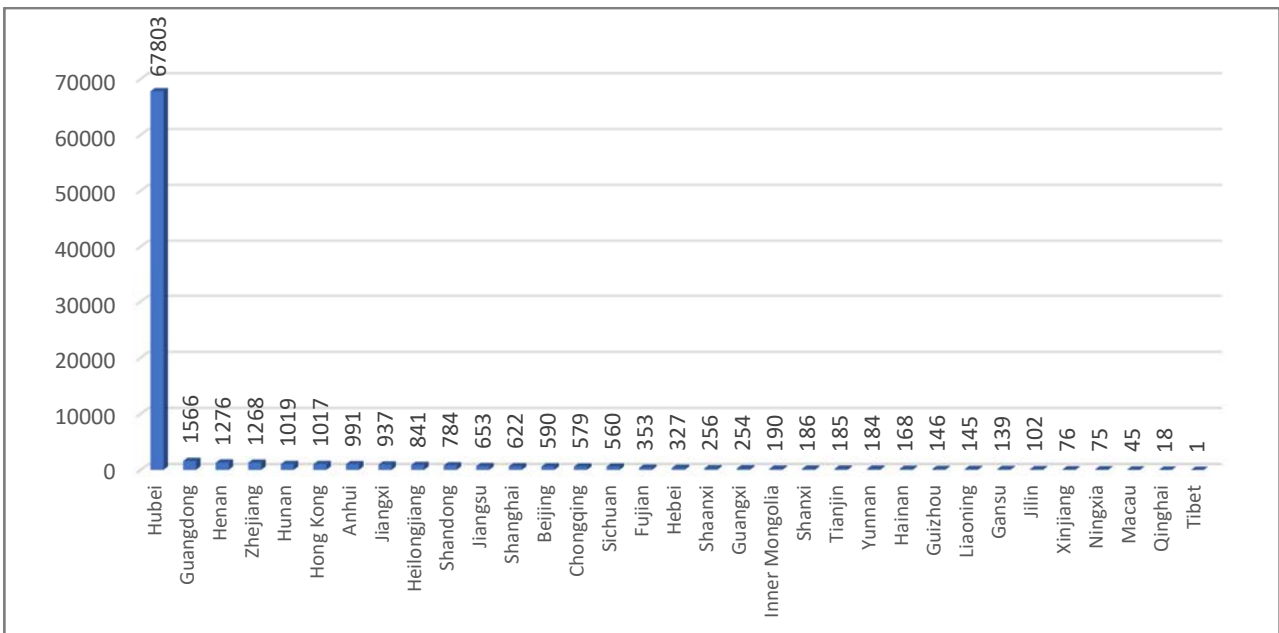
2.1. Vaka Sayıları

Çin'de ilk COVID-19 vaka bildirimi 31 Aralık'ta gerçekleşmiştir. Ancak hastalığın henüz tanımlanamadığı 31 Aralık öncesinde de birçok vakanın olduğu tahmin edilmektedir. Salgının ilk günü bildirilen 27 vaka, altıncı günde ikiye katlanmış, 20.günde 100 vakaya, 33.günde ise 10.000 vakaya ulaşılmıştır. Hızlı bir artışla birlikte 13 Şubat'ta en fazla yeni vaka (15.141) bildirilmiştir. Bu hızlı artışın nedeninin tanı kriterlerinin değişmesi olduğu bilinmektedir. Şubat

sonunda toplam vaka sayısı plato çizmeye başlamıştır. Salgın eğrisi Resim 3'te görülmektedir. 26 Şubattan beri Çin'deki yeni vaka sayısı Çin dışındaki yeni vaka sayısının altındadır. 19 Mart'ta Hubei eyaletinde hiç vaka görülmemiştir. Çin'de Mart ayının ikinci yarısından itibaren görülen yeni COVID-19 vakalarının Çin dışındaki ülkelere kaynaklandığı belirtilmektedir. Vakalarda semptomun başlamasıyla bildirilmesi arasında yaklaşık 10 günlük bir süre bulunmaktadır (2,10).



Resim 3. Çin'de COVID-19 salgın eğrisi



Resim 4. Çin'de eyaletlere göre toplam vaka sayıları

Çin'de 19 Nisan 2020 itibariyle toplam 82.735 SARS-CoV-2 pozitif vaka bulunmaktadır ve 4632 ölüm meydana gelmiştir. Salgın süresince bakım evleri ve cezaevleri gibi kurumların ölüm kayıtlarının incelenmesiyle; testi negatif olsa da COVID-19 semptomları olanlar COVID-19 nedeniyle ölüm olarak kabul edilmiştir. Bu inceleme sonucunda 17 Nisan'da 1290 yeni COVID-19 ölümü bildirilmiştir (2). Hastaların 77.062'si iyileşmiş, 1041'i aktif vakadır. Mevcut aktif vakaların %92'si klinik olarak hafif, %8'i ise ciddi ya da kritik düzeydedir. Sonuçlanmış vakaların %6'sı hayatını kaybetmiş, %94'ü ise iyileşmiştir (11). Eyaletlere göre vaka sayıları Resim 4'te görülmektedir. Vakaların Hubei eyaletinde sınırlı tutulduğu söylenebilir (12).

Çin'deki COVID-19'luların yaklaşık %60'ını (%95 GA: %54-%65) erkek hastalar oluşturmaktadır (13). Vakaların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde en fazla vaka 50-59 yaş grubunda görülmüş, 0-9 yaş grubunda ise az sayıda vaka görülmüştür (Resim 5). Genç yaşta vakaların asemptomatik olma olasılığı daha yüksek olduğundan tanı alma olasılığının da düşük olduğu söylenebilir (14).

2.2. Vaka Fatalite Hızı

Vaka fatalite hızı 11 Şubat itibariyle Hubei'de %2,9, Hubei dışında %0,4, Çin genelinde ise %2,3'tür (14). 19 Nisan'daki tüm vakalar göz önünde bulundurularak hesaplandığında Çin genelinde %5,60 bulunmuştur (10). Erkeklerde %2,8; kadınlarda ise %1,7 olduğu tahmin edilmektedir. Yaş gruplarına göre incelendiğinde en yüksek hız; 80 yaş ve üstünde (%14,8) görülmüştür. 0-9 yaş grubunda vaka fatalite hızı sıfırdır (Resim 5) (14).

Kronik bir hastalığın bulunması vaka fatalite hızını arttırmaktadır. COVID-19 tanısı almış ve başka bir hastalığı bulunmayanlarda fatalite hızı %0,9 iken, kardiyovasküler bir hastalığı bulunanlarda %10,5, diyabeti bulunanlarda ise %7,3'tür (10).

2.3. Semptomlar

Çin'deki COVID-19 vakalarında görülen başlıca klinik semptomlar; yaklaşık %88,5'inde ateş, %68,6'sında öksürük, %35,8'inde miyalji veya yorgunluk, %28,2'sinde balgam, %21,9'unda

dispnedir. Minor semptomlar ise; %21,1'inde baş ağrısı veya baş dönmesi, %4,8'inde diyare, %3,9'unda mide bulantısı ve kusmadır (13).

Vuhan Çocuk Hastanesi'nde tedavi gören SARS-CoV-2'yle enfekte 16 yaşından küçük 1391 çocuğun incelendiği bir çalışmada; çocukların %48,5'inde öksürük, %46,2'sinde farinkste ödem, %41,5'inde ateş olduğu, %15,8'inde herhangi bir semptom ya da radyolojik bir belirtinin bulunmadığı belirlenmiştir (15).

2.4. Tedavi

Çin'de temel tedavi rejimi olarak arbidol ile kombine lopinavir/ritonavir uygulanmıştır (16). Doğrulanmış 199 COVID-19 tanılı hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada; lopinavir-ritonavir ile standart bakım karşılaştırılmıştır. Klinik iyileşme (HR= 1,24; 0,90-1,72), 28 günlük mortalite ve viral RNA'nın saptanabildiği hasta yüzdesi açısından lopinavir-ritonavirin standart bakımdan anlamlı bir farkı bulunamamıştır. Lopinavir-ritonavir tedavisi alan hastalarda gastrointestinal yan etkiler daha sık iken; standart bakımda ciddi yan etkiler daha sık bulunmuştur (17). Lopinavir / ritonavire karşı toleranssız hastalar için, darunavir / kobisistat veya favipiravir alternatif bir seçenek olarak kullanılmıştır. Temel tedavi rejimi etkili değilse, 18-65 yaş arasındaki yetişkinlerde klorokin fosfat kullanılmıştır (16).

Tedavide Çin tıbbına özgü ek yöntemlerin kullanıldığı da bilinmektedir. Ancak hangi hastalarda ne düzeyde kullanıldığı ve sonuçların ne olduğu bilinmemektedir (16).

2.5. Kontrol Önlemleri

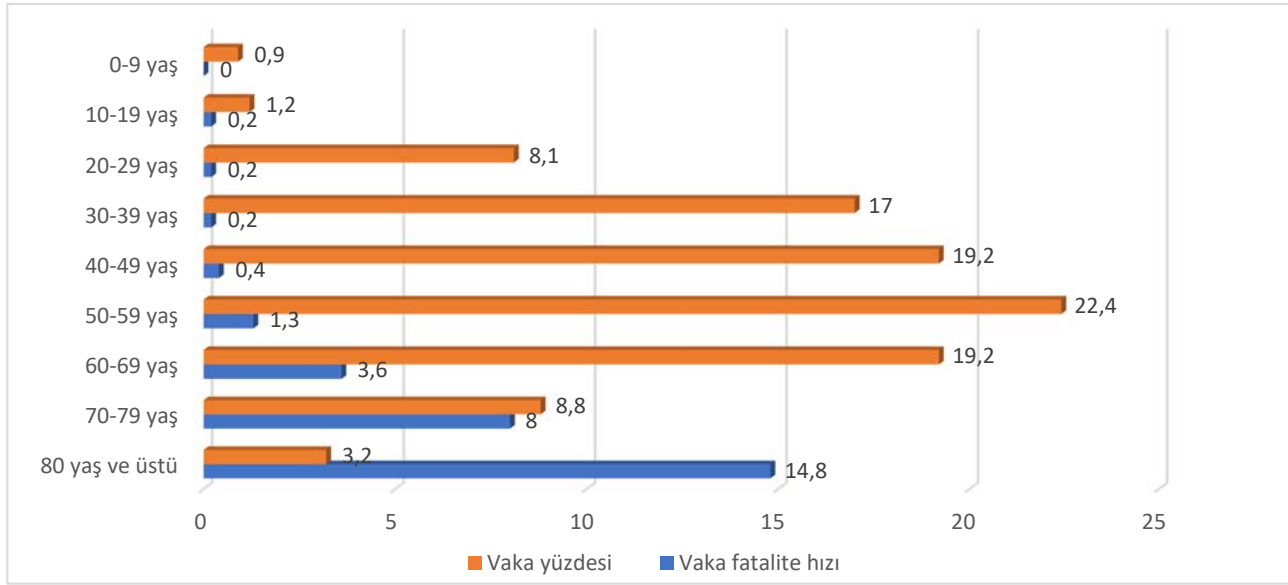
Elde edilen bilgilere göre bir epidemiyi kontrol edebilmek için gerekli olan spesifik, güvenilir, hızlı ve tam saptama metotları Çin'de ivedilikle uygulanmıştır. Çin SARS-CoV-2'nin ortaya çıkışıyla birlikte bir hafta içerisinde virüsü sekanslamış ve genetik bilgisini Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirmiştir. Bu bildirim tüm ülkelerin test kitlerini ve tedavi seçeneklerini geliştirmesini sağlamıştır (18).

Çin'deki önlemlerin daha önce örneği görülmemiş derecede sistematik ve proaktif bir şekilde uygulandığı söylenebilir. Bu önlemlerin

uygulanmasında hükümet yetkilileri, güvenlik görevlileri ve sağlık çalışanları arasındaki iş birliğinin de katkısı olmuştur. Birçok şehirde doğrulanmış vaka henüz ortaya çıkmadan önce sıkı önlemler alınmıştır (18).

Çin'de salgının kontrol altına alınmasında "Önleme ve sınırlama" ile "Tedavi ve tıbbi bakım" olmak üzere 2 strateji benimsenmiştir. Bu stratejiler tam kapsama, kapalı döngü ve garanti

etme başlıkları altında gerçekleştirilmiştir. Tam kapsama aşamasında: tarama, herkesin evlerinde kalmalarının sağlanması ve halka açık yerlerin kontrolü uygulamaları, kapalı döngü aşamasında: veri akışı, hastaneye kabul ve tedavi uygulamaları, garanti aşamasında: her şüpheli vakanın karantina altına alınması, her doğrulanmış vakanın hastaneye yatırılması, test edilmesi gereken herkesin test edilmesi ve her hastanın kontrol altında tutulması gibi önlemler alınmıştır (Resim 6) (16).



Resim 5. Çin'deki COVID-19 vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı ve her bir yaş grubundaki vaka fatalite hızları



Resim 6. Çin'de salgının kontrolünde uygulanan stratejiler

Hubei'de diğer eyaletlere göre en yüksek vaka fatalite hızının görülmesinin nedeni olarak, bu şehrin afet kontrol yönetimi mekanizmalarının zayıflığı gösterilmektedir. Bunun sonucunda salgın

sınırlanmamış, hastalarda ve sağlık çalışanlarında çapraz enfeksiyonlar görülmüş ve bir kaos ortamı oluşmuştur. Özellikle kişisel koruyucu ekipmanların yeterince bulunmaması ve

henüz COVID-19'un bulaş yolu, semptomları, virüsün yüzeylerde yaşama süresi gibi kritik bilgilerin bilinmemesi nedeniyle salgının ilk haftalarında Vuhan'da çok sayıda sağlık çalışanı enfekte olmuştur. Zhejiang şehri ise Vuhan'a göre daha hazırlıklı ve gerektiğinde mobilize olabilen bir sağlık örgütlenmesine sahiptir. Zhejiang şehrinde Vuhan'a 42000'den fazla doktor ve hemşire içeren bir ekip salgınla mücadele etmek üzere gönderilmiştir. Vuhan'da 10 günden daha kısa bir sürede 1000 yataklı iki yeni hastane inşa edilmiştir (18).

Zhejiang Üniversitesi Tıp Fakültesi özellikle multidisipliner ekip desteği gerektiren ağır ve kritik COVID-19 tanılı hastalar için belirlenmiş ilk afile hastanedir. Bu hastanede birçok farklı uzmanlık dallarından profesyonellerden oluşan çok disiplinli bir ekip kurulmuştur. Bu ekip video konferanslar aracılığıyla kritik durumdaki hastaların tedavi stratejilerini tartışmıştır (16).

Hangzhou şehrinde QR kodları gibi büyük veri ve bilgi teknolojisi sistemleri salgının her aşamasında kullanılmıştır. Bu yaklaşıma "one map, one QR code, and one index" adı verilmiştir. Bireylere şehre girer girmez bir QR kodu verilmiştir. Yeşil QR kodu olanların serbest dolaşımına izin verilmiş. Sarı QR kodu olanların 7 günlük, kırmızı QR kodu olanların ise 14 günlük karantinada kalması sağlanmıştır. Her bir birey ateşini ve sağlık durumunu izlemek ve bunları sisteme kaydetmek zorunda bırakılmıştır. Bu sağlık veri tabanı Hangzhou Hastalık Kontrolü ve Önleme Merkezi tarafından yakından takip edilmiştir (18).

Birçok okul ve üniversite bilgisayar tabanlı online öğrenme teknolojilerini kullanmıştır. İşyerleri toplantılarını online olarak gerçekleştirmiştir. Günlük vaka sayıları, tedavi sonuçları, planlar, rehberler toplumla düzenli olarak paylaşılmıştır. Zhejiang Üniversitesi Halk Sağlığı Okulu salgının başından beri sürece dahil olmuştur. Toplum için anlaşılır eğitici materyaller oluşturulmuş ve paylaşılmıştır (18). Bunun dışında, Çin'deki önlemlerin en önemlisi tüm toplumun maske kullanımının zorunlu hale getirilmesidir. Neredeyse tüm Çin toplumu dışarıya çıkarken maske kullanmıştır (19).

2.5.1. FAHZU Modeli

Çin'de online sağlık hizmetlerinin sunulduğu FAHZU adı verilen yeni bir model oluşturularak, hastalara 24 saat ücretsiz teletıp hizmeti ile danışmanlık hizmetleri verilmiştir. Bunun yanında Zhejiang Üniversitesi Tıp Fakültesi ile finansmanı sağlamak üzere bir e-ticaret şirketi tarafından, küresel bilgi paylaşımını teşvik etmek amacıyla uluslararası iletişim platformu kurulmuştur. Bu sayede tüm dünyadaki tıp uzmanları COVID-19 ile mücadele deneyimlerini paylaşabilmiştir (16).

2.5.2. Sağlık Personelinin Korunması

Çin'de 24 Şubat'a kadar %90'ı Hubei'de olmak üzere 2055 sağlık çalışanının SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu bilinmektedir (20). Mart başına kadar Çin'deki sağlık çalışanlarının 3300'ü enfekte olmuştur (21). Salgının erken dönemi sonrasında sağlık personellerinin korunması için ek tedbirler alınmıştır. İzolasyon alanlarında çalışan tüm sağlık personeli bu alanda kontrol altında kalmış ve izinsiz dışarı çıkamamıştır. Sağlık personelinin beslenmesine dikkat edilmiş, bağışıklığı desteklenmiştir. Tüm sağlık çalışanlarının sağlık durumu, ateşi, nefes darlığı semptomları izlenmiş ve kaydedilmiştir. Personelin ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi semptomları varsa, derhal izole edilmiş ve PCR ile taranmıştır. Tüm öncü sağlık personelleri, izolasyon alanındaki çalışmalarını bitirip hastaneden ayrıldıklarında SARS-CoV-2 testi yapılmıştır. Test sonuçları negatifse, tıbbi gözlemden çıkarılmadan önce 14 gün boyunca izole edilmişlerdir (16).

3. SONUÇ

Dünya'da erken dönemde en fazla vakanın görüldüğü Çin'in Vuhan şehrinde alınan sıkı karantina ve izolasyon önlemleri ile yaklaşık 3 ayda yerli vaka sayısının neredeyse sıfırlandığı bilinmektedir. Çin'de salgının büyük oranda tek bir şehirde sınırlı tutulması, diğer şehirlerde görece az sayıda vaka görülmesi önlemlerin ne düzeyde uygulandığının bir göstergesidir. Çin'in dünyayla paylaştığı veriler değerlendirildiğinde; enfeksiyonun bulaş zincirinin kırılmasına yönelik uç müdahalelerin uygulandığı söylenebilir. Salgının başladığı Vuhan şehrinde sağlık

sisteminin hızlıca salgına spesifik olarak yeniden örgütlenmesi, diğer şehirlerden gelen sağlık ekiplerinin desteği, elektronik bilgi sistemlerinin ve biyoteknolojinin geniş kapsamlı kullanımı salgın kontrolüne katkı sunan uygulamalardır. Ancak tüm dünyaya yayılım devam etmekte,

birçok ülkede sağlık hizmetleri kapasitesi neredeyse aşılmakta ve mücadele gittikçe zorlaşmaktadır. Hızlı ve tam saptama metodlarının kullanılması, karantina ve izolasyonun tam kapsama ile uygulanması pandemi ile mücadelede anahtar noktalar.

KAYNAKLAR

1. National Health Commission of the People's Republic of China main website. (2020). Erişim adresi: <https://www.nhc.gov.cn> (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
2. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 Situation update worldwide. (2020) Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
3. Worldometer, COVID-19 Coronavirus Pandemic. (2020) Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
4. World Health Organisation Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – (2020) - World Health Organization, March 3, 2020
5. Li, Q., Guan, X., Wu, P., et al (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. NEJM, doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
6. Yang, Y., Lu, Q., Liu, M., et al (2020) Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. (Erişim tarihi: 25 Mart 2020). doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675>
7. Liu, Y., Gayle, A. A., Wilder-Smith, A., et al (2020). The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med, Mar 13;27(2):taaa021. doi: [10.1093/jtm/taaa021](https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021).
8. Organisation for Economic Co-operation and Development Data, Elderly Population Indicators. (2020) Erişim adresi: <https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm#indicator-chart> (Erişim tarihi: 17 Nisan 2020).
9. Organisation for Economic Co-operation and Development Data. People's Republic of China. (2020) Erişim adresi: <https://www.oecd.org/china/> (Erişim tarihi: 17 Nisan 2020).
10. Our World in Data. Coronavirus Disease (COVID-19) – Statistics and Research. (2020). Erişim adresi: <https://ourworldindata.org/coronavirus#cases-of-covid-19> (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
11. Worldometer, COVID-19 Coronavirus Pandemic. Countries. China. (2020b). Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/china/> (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
12. The Humanitarian Data Exchange. World Bank Indicators of Interest to the COVID-19 Outbreak. (2020). Erişim adresi: <https://data.humdata.org/dataset/world-bank-indicators-of-interest-to-the-covid-19-outbreak> (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
13. Li, L., Huang, T., Wang, Y.Q., et al (2020). 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis, J Med Virol. doi: [10.1002/jmv.25757](https://doi.org/10.1002/jmv.25757).
14. Chinese Center for Disease Control and Prevention, COVID-19 (2020). Erişim adresi: <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19/> (Erişim tarihi: 19 Nisan 2020).
15. Lu, X., Zhang, L., Du, H., et al (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. NEJM, Mar 18; doi: [10.1056/NEJMc2005073](https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073).
16. Liang, T., Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, (2020) Jack Ma Foundation Alibaba Cloud, China. Zhejiang University School of Medicine. Retrieved from; <https://video-intl.alicdn.com/Handbook%20of%20COVID-19%20Prevention%20and%20Treatment.pdf>
17. Cao, B., Wang, Y., Wen, D., et al (2020) A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. NEJM, Mar 18. doi: [10.1056/NEJMoa2001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282).
18. Wu, X., Xu, X., Wang, X. (2020). 6 lessons from China's Zhejiang Province and Hangzhou on how countries can prevent and rebound from an epidemic like COVID-19, World Economic Forum.
19. Zhong, BL., Luo, W., Li, HM., et al (2020). Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. Int J Biol Sci. 16(10):1745-1752. doi: [10.7150/ijbs.45221](https://doi.org/10.7150/ijbs.45221). eCollection 2020.
20. Wang J, Zhou M, Liu F. (2020) Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. J Hosp Infect, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.002>
21. The Lancet Editorial, COVID-19: protecting health-care workers. (2020). 395;10228, P922, March 21, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30644-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30644-9)

Güney Kore COVID-19 Salgın Süreci ve Yönetimi

Arş. Gör. Caner Baysan, Prof. Dr. Meltem Çöl

Çin'in Vuhan kentinde 01.12.2019 tarihinde ortaya çıkan COVID-19 salgını kentle sınırlı kalmayarak ülke geneline yayılmıştır. Çin hükümeti tarafından 31.12.2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne bildirimi yapılan salgın kontrol altına alınamamış ve pandemiye neden olmuştur. Bu derleme COVID-19 pandemisinin Güney Kore'de oluşturduğu etkilerin bir değerlendirmesidir.

1. GÜNEY KORE'NİN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Güney Kore, Kore yarımadasının güneyinde yer alan 2019 yılı nüfusu 51.225.308 (527 kişi/km²) olan nüfusunun %81,6'sı kentte yaşayan bir Doğu Asya ülkesidir. Seul, ülkenin başkenti ve en çok nüfusa (10.349.312) sahip olan şehridir. Beklenen yaşam süresi her iki cinsiyet için 83,5 yıl olup yüksek kalitedeki sağlık hizmetine eşit erişime sahip, DSÖ raporlarına göre sağlık koşullarına uyarlanmış yaşam beklentisi en yüksek ikinci ülkedir. Güney Kore nüfus dağılımına göre değerlendirildiğinde yaşlı nüfusun fazla, genç nüfusun az, gelişmiş ülke özelliklerine sahip olduğu görülmektedir. Ülke nüfusunun %15'ini 65 yaş ve üzeri nüfus oluşturmaktadır. Genel doğurganlık hızı 1,21'dir. Bebek ölüm hızı binde 1,8 ve beş yaş altı nüfus ölüm hızı binde 2,2'dir (1,2). Güney Kore, ulusal sağlık sistemine ilk adımını 1977 yılında sanayi işçilerine zorunlu sağlık sigortası getirerek atmıştır. Bu kapsam 1989 yılına kadar kademeli olarak genişletilmiş ve tüm toplumu kapsayan bir sağlık sistemi haline gelmiştir. Sağlık sistemi tüm nüfus için kapsayıcı olup sağlık hizmeti, kamu ve özel kaynakları etkin bir şekilde bir araya getiren başarılı bir model olarak sunulmuştur (3). Güney Kore, 1.000 kişiye düşen hastane yatak sayısı 12,3 (2017) olup OECD ülkeleri içerisinde 2. sırada yer almaktadır. Sağlık

çalışanı sayıları bakımından ise 1.000 kişiye düşen doktor sayısı 2,3 ve hemşire sayısı 6,9'dur (4).

2. GÜNEY KORE COVID-19 SALGINININ SEYRİ VE MÜDAHALELER

2.1. Güney Kore'nin Salgın Deneyimi ve Veri Şeffaflığı Hareketi

Çin'in Vuhan kentinde başlayan COVID-19 salgını tüm dünyada olduğu gibi Güney Kore'de de etkisini göstermiştir. Güney Kore hükümeti geçmiş tecrübeleri (2015 yılı MERS salgını) ışığında, tespit edilmiş hastalar ve bu hastaların seyahat geçmişleri de dahil olmak üzere salgın hakkında şeffaf ve doğru bilgiler yayınlamanın halkın hükümete olan güvenini daha da arttıracığının farkına varmıştır. COVID-19 salgını Güney Kore'nin ilk salgın deneyimi değildir. Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) salgınıyla da 2015 yılında mücadele etmiştir. MERS salgınında Güney Kore'de 186 kişi enfekte olmuş ve 36 kişi ölmüştür. MERS salgının başlangıcında hükümet enfekte kişilerin tedavi edildiği hastaneleri açıklamayı reddetmiştir. Bu bilginin toplumla paylaşılmaması üzerine bir bilgisayar yazılımcısı tarafından kitle kaynaklı raporlar ve hastane personellerinin anonim ipuçlarına dayanılarak MERS salgını için bir vaka haritası hazırlanmıştır. Bu vaka haritasının yayınlanması ve herkes tarafından paylaşılmasından sonra artan kamuoyu

baskıları nedeniyle hükümetin salgın hastalıklardaki veri paylaşımı hakkındaki tavrı değişmiştir. MERS salgınından bu yana düzenlenen yasalar sayesinde bulaşıcı hastalıklarla ilgili verilerin yayınlanmasına dair engelleri ortadan kaldıracak adımlar atılmıştır.

Güney Kore’de veri şeffaflığıyla ilgili adımlar atılırken veri paylaşımı konusunda hala tartışmalar ve fikir ayrılıkları devam etmektedir. Bazı araştırmacılar ve insan hakları aktivistleri, enfekte olmuş kişilerin bazı verilerinin kişileri tanımlayabilecek kadar ayrıntılı olduğunu belirtmektedir. Araştırmacılar ayrıca bu özgül verilerin kamuya açık paylaşılması kişisel gizliliği ihlal ettiğini ve kişilerin aşırı ifşasının semptomlu kişilerin tanı almaktan kaçınmasına neden olacağını belirtmektedir. Güney Kore hükümeti mevcut farklı görüşlere rağmen geçmiş deneyimler ışığında veri şeffaflığı konusunda adımlarını atmış ve gerekli yasaları çıkarmıştır. Güney Kore hükümetinin, COVID-19 salgını verilerini kamuoyuyla güncel ve şeffaf bir şekilde paylaşımı da bu adımların yansıması olarak açıkça görülmektedir (5).

2.2. Güney Kore COVID-19 Salgını Başlangıcı ve İlk Vakalara İlişkin Özellikler

Çin’in Vuhan şehrinde 01.12.2019 tarihinde COVID-19 ilk olarak ortaya çıkmış, 31.12.2019 tarihinde de Çin hükümeti tarafından DSÖ’ye bildiri yapılmıştır. Güney Kore ilk COVID-19 pandemisi vakasını 20.01.2020’de kamuoyuna açıklamıştır. Salgının ilk dört haftasında, tespit edilen hastaların kredi kartlarının kullanımını izleme ve CCTV(Closed-Circuit Television) görüntülerini kontrol etme gibi tüm teknolojik imkanlar kullanarak COVID-19’un potansiyel yayılımı tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu süreç, günlük tespit edilen vakaların ayrıntılı bilgilerini içeren raporların paylaşımı şeklinde ilerlemiştir. Mevcut ilk otuz hastaya dair özellikler, yaşadıkları yer ve Vuhan ziyaret durumuna dair bilgiler Tablo 1’de özetlenmiştir (6).

Tablo 1. Tanı Alma Tarihine Göre İlk Otuz COVID-19 Vakasının Özellikleri

Vaka	Tespit Tarihi	Yaş	Cinsiyet	Vuhan Ziyareti	Yaşadığı Yer
1	20.01.2020	35	Kadın	Evet	Incheon
2	24.01.2020	55	Erkek	Evet	Seul
3	26.01.2020	54	Erkek	Evet	Goyang
4	27.01.2020	55	Erkek	Evet	Pyeongtaek
5	30.01.2020	33	Erkek	Evet	Seul
6	30.01.2020	55	Erkek	Hayır	Seul
7	30.01.2020	28	Erkek	Evet	Seul
8	31.01.2020	62	Kadın	Evet	Gunsan
9	31.01.2020	28	Kadın	Hayır	Seul
10	31.01.2020	54	Kadın	Hayır	Seul
11	31.01.2020	25	Erkek	Hayır	Seul
12	1.02.2020	48	Erkek	Hayır	Bucheon
13	2.02.2020	28	Erkek	Evet	Asan
14	2.02.2020	40	Kadın	Hayır	Bucheon
15	2.02.2020	43	Erkek	Evet	Suwon
16	4.02.2020	42	Kadın	Hayır	Gwangju
17	5.02.2020	37	Erkek	Hayır	Guri
18	5.02.2020	20	Kadın	Hayır	Gwangju
19	5.02.2020	36	Erkek	Hayır	Seul
20	5.02.2020	41	Kadın	Hayır	Suwon
21	5.02.2020	59	Kadın	Hayır	Seul
22	6.02.2020	46	Erkek	Hayır	Naju
23	6.02.2020	57	Kadın	Evet	Seul
24	6.02.2020	28	Erkek	Evet	Asan
25	9.02.2020	73	Kadın	Hayır	Siheung
26	9.02.2020	51	Erkek	Hayır	Siheung
27	9.02.2020	37	Kadın	Hayır	Siheung
28	10.02.2020	30	Kadın	Evet	Goyang
29	16.02.2020	82	Erkek	Hayır	Seul
30	16.02.2020	68	Kadın	Hayır	Seul

İlk tespit edilen vakaların ayrıntılı özellikleri ve bağlantılı oldukları yer ve kişiler aşağıda özetlenmiştir;

İlk vaka, 20.01.2020 tarihinde tespit edilmiş 35 yaşında Çinli bir kadındır. İkinci vaka, 23.01.2020 tarihinde tespit edilen ilk Güney Kore vatandaşıdır. İkinci vaka, Vuhan’da çalışan ve grip semptomları gösteren 55 yaşında bir erkektir. Bu iki vaka 24 Ocak’ta kamuoyuna duyurulmuştur. Güney Koreli, 54 yaşındaki bir erkek üçüncü vaka olarak 26 Ocak’ta tespit edilmiştir. Bu kişinin araç kiraladığı,

üç restoran, bir otel, bir bakkal ziyaret ettiği belirlenmiştir. Ayrıca ailesiyle de hastane yatışından önce görüştüğü belirlenen kişinin ilişkili olduğu yerler ve bireyler kontrol edilmiştir. Dördüncü vaka, 20 Ocak'ta Vuhan'dan dönen 55 yaşındaki Güney Koreli bir erkek olup 27 Ocak'ta bildirilmiştir. İlk olarak 21 Ocak'ta grip semptomları görülmeye başlamış ve dört gün sonra komplikasyonlar görülmüştür. Her iki vaka da 27 Ocak'ta resmi kayıtlara alınmıştır. Beşinci vaka, 24 Ocak'ta Vuhan'daki işinden dönen 32 yaşındaki Güney Koreli bir erkektir. Altıncı vaka, Vuhan'ı hiç ziyaret etmemiş 56 yaşında Koreli erkek olup yerel vaka olarak tespit edilen ilk vakadır. Altıncı vaka, üçüncü vakayla aynı lokantada bulunmasından dolayı virüse yakalanmıştır. Bu vaka ile ikincil vaka tespiti de gerçekleşmiştir. İki vaka da 30 Ocak'ta kamuoyuna bildirilmiştir. 31 Ocak'ta tespit edilen yedinci vaka, 23 Ocak'ta Vuhan'dan dönen 28 yaşında erkek hasta olup 26 Ocak'ta semptomları başlamış ve 28 Ocak'ta hastaneye yatırılmıştır. Sekizinci vaka, Vuhan'dan dönen 62 yaşında Güney Koreli bir kadındır. Dokuzuncu vakanın virüsü doğrudan temas yoluyla beşinci vakadan aldığı belirlenmiştir. Onuncu ve on birinci vakalar ise altıncı vakayı ziyaret eden eş ve çocuğudur. 1 Şubat'ta, ilk üç hastanın belirgin olmayan semptomlar gösterdiği, dördüncü hastanın ise pnömoni tedavisi aldığı ve iyileştiği açıklanmıştır. Japonya'da tur rehberi olarak çalışan 49 yaşındaki Çin asıllı erkek on ikinci vaka olarak 1 Şubat'ta tespit edilmiştir. Virüsü Japonya'da bir hastayı ziyareti sırasında kapıldığı tespit edilmiştir. Ülkeye, 19 Ocak'ta Gimpo Uluslararası Havaalanı'ndan girdiği belirlenmiştir. Kore Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (KCDC) tarafından 2 Şubat'ta üç vaka daha bildirilerek toplam vaka sayısı on beşe çıkmıştır. Beş günlük Tayland tatilinden dönen bir kadın on altıncı vaka olarak 4 Şubat'ta bildirilmiştir. 5 Şubat'ta üç vaka daha doğrulanarak toplam vaka sayısı on dokuz ulaşmıştır. On yedinci ve on dokuzuncu vakaların Singapur'da bir konferansa katıldığı ve orada hasta olan bir kişiyle temas kurduğu tespit edilmiştir. KCDC, ikinci vakanın ardışık testlerde negatif test edildikten sonra hastaneden taburcu edildiğini ve ülkenin tamamen iyileşen ilk koronavirüs hastası olduğunu duyurmuştur (6).

2.3. Salgın Seyri ve Müdahaleler

Güney Kore'nin, Daegu şehrindeki Shincheonji dini örgütünün üyesi olan 61 yaşındaki kadın 31. vaka olarak 18 Şubat'ta tespit edilmiştir. Hastalık semptomları gösterdiği halde kişi test olmayı reddetmiş ve günlerce Shincheonji tarikatındaki toplantı ve ayinlere katılmaya devam etmiştir. Hastanın yakın temasta olduğu kişilerin çoğunun daha sonra yapılan incelemelerde enfekte olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durum Güney Kore'deki salgın yayılımında bir kırılma noktası olmuş ve yayılımın artmasına neden olmuştur. KCDC'nin bildirimlerine göre ilk vakanın tespitinden sonra geçen 1 aylık süre zarfında (19.02.2020) 46 vaka tespit edilirken bir gün sonra vaka sayısının 80'e çıktığı görülmüştür. 21.02.2020'de ise onaylanmış toplam 346 vaka olup hızlı bir artış kaydetmiştir. Bu artışın sebebi olarak Daegu'daki Shincheonji dini örgütündeki toplantıya katılan "31. Vaka" kaynaklı olduğu daha sonra yapılan araştırmalarda belirlenmiştir. Yayılımın artmasını önleme amaçlı etkilenen şehirlerde yapılması planlanan toplantılar iptal edilmiştir. Salgından en çok etkilenen şehir olan Daegu'daki askeri üs ve askerler hemen karantinaya alınmıştır (6). Yapılan önlemler kapsamında üç askerde virüs tespit edildikten sonra Güney Kore askeri üsleri zaman kaybetmeden 20 Şubat'ta kapatılmıştır. Havayolları bağlantıları kesilmiş ve kültürel programlar daha fazla yayılım olma ihtimali nedeniyle iptal edilmiştir (7). Daegu şehrinde, vaka sayılarının artmasıyla okulları kapatarak, şehre olan tüm uçuşları iptal ederek ve kişilerin evde kalmaları sağlanarak acil önlemler alınmıştır. Evde kalma sürecine halk gerekli hassasiyeti göstermiş ve evlerinden çıkmamışlardır. Karantina bölgelerine gelen ziyaretçilerin girmesine izin verilmemiştir (8). Bu olayları takiben Güney Kore'ye 24.02.2020 tarihinde on beş ülke tarafından seyahat kısıtlaması getirilmiştir (9).

25 Şubat'ta 750.000'den fazla Güney Kore'li, Güney Kore Cumhurbaşkanı'na 31. vakanın üyesi olduğu Shincheonji dini örgütünün ülke genelindeki tüm kiliselerine müdahale edilmesini isteyen dilekçe imzalamıştır. Gwacheon kentinde yer alan dini örgütün merkezine kolluk kuvvetleri tarafından girilmiştir. Hükümet tarafından, tarikatın 245.000 üyesine yönelik gerekli tedbirin alınacağı ve testin uygulanacağı belirtilmiştir. Güney Kore, 28.02.2020 tarihinde yani salgının altıncı haftasının başında ülke

genelinde 2.022 kesinleşmiş vaka sayısına ulaşmıştır. 2 Mart tarihinde ise bu sayı ikiye katlanarak 4.212'ye ulaşmıştır. Tespit edilen 4.212 COVID-19 vakasının %79,4'ünün Shincheonji dini örgütünün Daegu'daki kilisesinden kaynaklı olduğu öngörülmüştür. Seul hükümeti savcılar tarafından dini grubun kurucusu ve kıdemli üyelerine karşı cinayet suçlamasıyla ve "Bulaşıcı Hastalık ve Kontrol Yasasını" ihlal etme gerekçesiyle soruşturma başlatılmıştır. Dini grubun tüm ülke genelindeki 230.000 üyesiyle görüşme yapılmış ve gerekli görülen kişilere test uygulanmıştır (10). Bu süreçteyken ülkedeki hasta sayısının hızlı artışı nedeniyle doksan beş ülke Güney Kore pasaportu sahiplerinin ülkelerine girişini yasaklamış veya kısıtlamıştır (11).

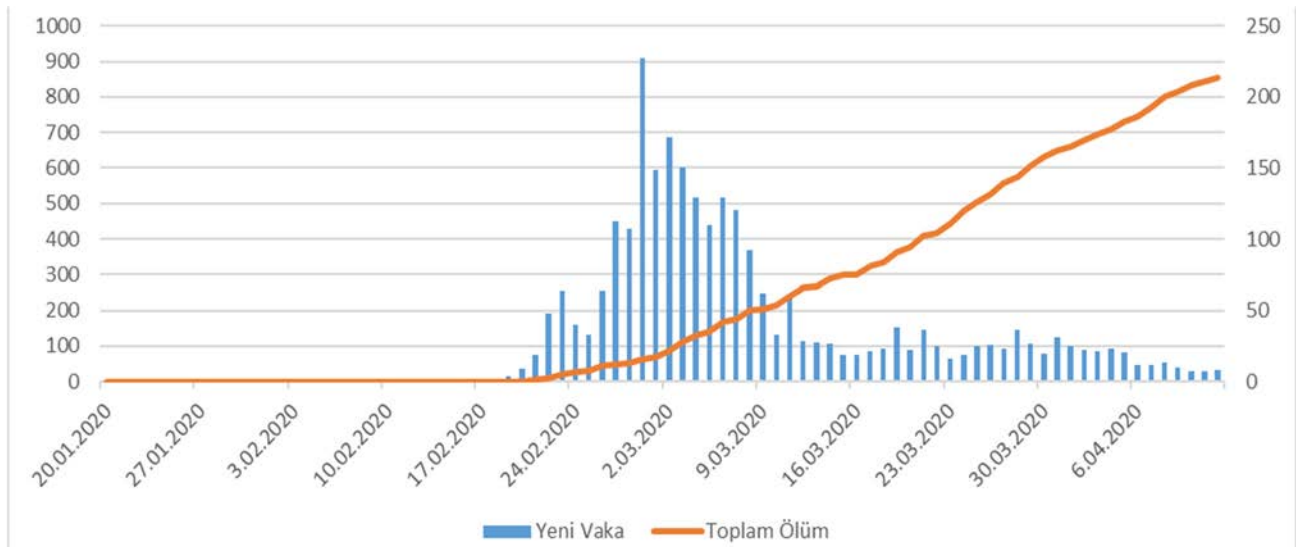
Ülke genelinde 18.04.2020 tarihi itibarıyla 554.834 (10.831 milyon kişi/test) kişiye test uygulanmıştır. Yapılan testlerde 10.653 pozitif vaka tespit edilmiş olup pozitiflik oranı %1,92'dir (Tablo 2). KCDC tarafından tespit edilen kesin 10.653 vakanın epidemiyolojik bağlantıları da incelenmiştir. Epidemiyolojik incelemelerde vakaların %81,1'inin bağlantılı olduğu yer tespit edilmiştir. Vakaların bölgesel dağılımında ise 31. vakanın da

görüldüğü Daegu şehrinde (nüfus:2.209.000) 6.830 (%64,11) vakaların kümelendiği görülmektedir. Güney Kore'nin en fazla nüfusa sahip şehri Seul'da ise sadece 602 (%5,83) vaka tespit edilmiştir.

Tablo 2. Güney Kore'de Yapılan Test Sayısı ve Özellikleri (18.04.2020)

Toplam Test Sayısı	Milyon Kişi Test	Pozitif Vaka	Pozitiflik Oranı (%)
554.834	10.831	10.653	1,92

KCDC verilerine göre 18.04.2020 tarihi itibarıyla 10.653 vaka ve 232 ölüm gerçekleşmiş olup buna ait grafik Resim 1'de gösterilmiştir. Resim 1'deki günlük vaka eğrilerine bakıldığında vaka eğrisinde pikin oluştuğu görülmektedir. Pikin gerçekleştiği 29.02.2020 tarihinde 909 yeni vaka tespit edilmiştir. Oluşan pik sonrasında yeni vaka sayılarında azalma olduğu ve kontrolün sağlandığı görülmektedir. Güney Kore'de salgın tespit tarihinden sonra geçen 2 aylık süreç sonunda salgın eğrisi logaritmik artışını tamamlamış ve plato çizme eğilimine girmiştir.



Resim 1. Güney Kore COVID-19 Yeni Vaka ve Toplam Ölüm Grafiği (18.04.2020)

Güney Kore COVID-19 vaka fatalite hızı DSÖ'nün küresel ölçekteki değeri olan % 3-4 oranından daha düşük ve %2,18 olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen vakaların %59,70'ini kadınlar oluşturmaktadır. Kadınların vaka fatalite hızları erkeklere göre dünyada olduğu gibi düşük olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen vakaların %76,3'ünü

(8.124) 60 yaş altı nüfus oluşturmaktadır. Yaşa göre vaka fatalite hızının arttığı görülmektedir. Özellikle 70 yaş ve üzeri nüfusta vaka fatalite hızının belirgin şekilde arttığı görülmektedir. 70 yaş üzeri nüfusun toplam ölümlerdeki payı %77,59'dur. 30 yaş altı nüfusta ise ölüm gözlenmemiştir (Tablo 3) (6).

2.4. Test Uygulama Yöntemindeki Yenilik

Güney Kore'nin salgın yönetimine dair farklılıklarından birisi de test yapılan ortamlara dair yeniliklerdir. Dünya'da test uygulamaları çoğu ülkede sadece sağlık kuruluşlarında gerçekleştirilirken Güney Kore, test uygulama yeri olarak diğer ülkelerden farklı bir yöntem izlemiştir. Güney Kore'de hastane yoğunluğunu ve olası yeni bulaşları önlemek amacıyla araçlarda test yapma imkanı

sağlayan mobil istasyonlar kurulmuştur. Dünyada ilk örneği olan bu tarama işlemi araç sürüş pistlerinde kurulan mobil istasyonlarda kişiler araçlarından inmeden ateşleri ölçülerek ve boğaz sürüntü örnekleri alınarak yapılmaktadır. Kısa süren (15 dakika) işlem sonrasında ise kişiler mobil istasyonlardan ayrılarak işlemleri tamamlanmaktadır. Bu sistemin en büyük avantajı olası vakaların en uygun şekilde izolasyonunu sağlaması ve de hastanelerdeki test nedenli oluşacak yoğunluğu azaltmasıdır (12).

Tablo 3. Güney Kore, COVID-19 Vakalarının Yaş, Cinsiyete Göre Vaka Ölüm ve Fatalite Hızı Dağılımı (18.04.2020)

		Vaka Sayısı N (%)		Ölüm N (%)		Fatalite Hızı (%)
Toplam		10.653	(100)	232	(100)	2,18
Cinsiyet	Erkek	4.293	(40,30)	124	(53,45)	2,89
	Kadın	6.360	(59,70)	108	(46,55)	1,70
Yaş Grubu	80+	481	(4,52)	112	(48,28)	23,28
	70-79	705	(6,62)	68	(29,31)	9,65
	60-69	1.343	(12,61)	33	(14,22)	2,46
	50-59	1.944	(18,25)	15	(6,47)	0,77
	40-49	1.412	(13,25)	3	(1,29)	0,21
	30-39	1.136	(10,66)	1	(0,43)	0,09
	20-29	2.918	(27,39)	0	(0,00)	-
	10-19	576	(5,41)	0	(0,00)	-
	0-9	138	(1,30)	0	(0,00)	-

3. SALGIN BAŞARISININ ARDINDAKİLER

Güney Kore, Çin ile olan yakın komşuluğu ve ilişkilerinden dolayı Çin'deki salgının etkilerinin görülmesi çok da zaman almamıştır. Güney Kore'deki ilk vaka Çin'in DSÖ'ye salgın bildirimi yapmasından 20 gün sonra tespit edilmiştir. İlk vakadan itibaren 40 gün boyunca vaka sayıları artarak pik oluşturmuş ve sonrasında 20 gün içerisinde azalma göstermiştir. Salgının ilk 2 aylık sürecinden sonraki süreçte ise yeni vaka sayıları dalgalanmalar gösterse de azalma eğilimine devam ederek salgın kontrol altına alınmıştır. Güney Kore'nin iki ay gibi bir zaman diliminde tüm dünyayı ciddi boyutta etkisi altına alan pandemiyi kontrol altına alması büyük bir başarıdır. Çin'de ve diğer Avrupa ülkelerinde görülen salgın kadar şiddetli bir salgının oluşmamasında Güney Kore'nin geçmiş yıllardaki MERS salgınından çıkardığı derslerin yanı sıra hızlı ve etkin müdahalesi etkili olmuştur. Bu etkin mücadelelerin başında, salgın sürecini başlangıç aşamasından itibaren gerekli tüm

tedbirleri alarak, vakaların ve temaslarının tespitini yaparak salgınla mücadelesini yönetmesidir. Vakaların filyasyonuna dair yapılan işlemler ve kamuoyuyla paylaşılan ayrıntılı bilgiler en önemli başarılarının başında gelmektedir. Filyasyonda ayrıntılı bilgiler alındığı ve genetik analizlerin de olası kaynakların ve ilişkilerin tespitinde kullanıldığı kamuoyuyla paylaşılan bilgilerden de anlaşılmaktadır. Başarılı filyasyon çalışmalarının yanında toplumun salgın konusundaki tutumları, evde kalmalarına dair verilen uyarılara uyumu da bu başarıya katkı sağlamaktadır. 31. vaka, yapılan başarılı filyasyonun toplumun ve bireylerin tam uyumuyla desteklendiğinde başarılı olabileceğini bize açıkça göstermektedir. Güney Kore'nin salgın mücadelesindeki en büyük başarılarından biri de çok sayıda test yapmasıdır. Milyon kişi başına yapılan test sayısı olarak Avrupa ülkelerinden açık ara fazla test yapıldığı görülmektedir. Çok sayıda test yapılması beraberinde kişilere gerekli izolasyon önlemlerini hızlıca almayı sağlamıştır. Bu etkin

izolasyonda toplumun da işbirliği yapması önem teşkil etmektedir. Öte yandan bu etkin ve başarılı çalışmalara karşın tek bir vakanın (31. Vaka) sorumsuz davranışı tüm emeklerin yok olmasına ve salgının şiddetli bir şekilde artış göstermesine neden olmuştur. Güney Kore'nin diğer ülkelerden farklı ve ilk yaptığı uygulama; semptomu veya teması olan COVID-19 şüpheli kişilerin araçlarında örnek alınımının gerçekleştirilmesidir. Bu uygulama hem sağlık çalışanlarına olan bulaş riskini azaltmakta hem de hasta olmayan bireylere olası bulaş engellemektedir.

Salgının 31. vakanın görüldüğü şehirde (Daegu) kümelendiği görülmektedir. Bu da bize gerekli karantina kararlarının zamanında alınmasının salgının bölgeyle sınırlı kalmasındaki başarısını göstermektedir. Özetle, salgın kontrolü toplumun tüm kesimleriyle ortak ve uyum içerisinde yürütülmesi gereken dinamik bir süreç olup bu uyumun bozulmasının ağır sonuçlara neden olacağı mevcut istatistiki ve bilimsel verilerle de görülmektedir.

Güney Kore COVID-19 vakalarının fatalitesi üzerine birçok faktörün etkisi olmuştur. Mevcut vaka tarama testlerinin fazlalığı bunun Avrupa ve DSÖ fatalite

hızlarına göre düşük çıkmasında etkisi büyüktür. Ayrıca, salgında tespit edilen vakaların yarısından fazlasının 50 yaş altı ve klinik seyri hafif geçen vakalar olması da fatalite hızının düşük olmasında etkili olmaktadır. Salgın sürecinin mevcut sağlık alt yapısının kapasitesini aşmaması, ülkenin donanımlı ve uygun sağlık hizmet sunucularına sahip olması, sağlık sisteminin tüm toplumu kapsayıcı yapıda olması fatalite hızının daha düşük olmasında etkili olan faktörlerin başında gelmektedir.

Sonuç olarak, Güney Kore, Çin'de ortaya çıkan COVID-19 salgınından çok kısa süre sonra etkilenen bir ülke olmasına rağmen salgını hızla kontrol altına almıştır. Salgın kontrolüne dair başarılı bir mücadele vermiştir. Güney Kore'nin bu süreçteki başarılı mücadelesini tek bir etkene bağlamak doğru olmayacaktır. En önemli etken ise ilk vakadan itibaren yürütülen başarılı filyasyon çalışmaları ve beraberinde çok sayıda yapılan test ile vakaların izole edilmesi, vaka sayılarının artmasını engellemiştir. Bu etkenlerle beraber toplumun uyumu, kapsayıcı ve donanımlı bir sağlık hizmeti de Güney Kore'nin bu salgından en az zararlı çıkmasını sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Worldometers. (2020). Population of South Korea. Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/world-population/south-korea-population/>.
2. Populationpyramid. (2019). Population pyramid of Republic of Korea 2019. Erişim adresi: <https://www.populationpyramid.net/repulic-of-korea/2019/>
3. Kwon, S. (2008) Thirty years of national health insurance in South Korea: lessons for achieving universal health care coverage. Health Policy Plan, 24, 63–71, doi: 10.1093/heapol/czn037.
4. Organisation for Economic Co-operation and Development. (2017). Hospital beds. Erişim adresi: <https://data.oecd.org/health/hospital-beds.htm>.
5. Zastrow, M. (2020). South Korea is reporting intimate details of COVID-19 cases: has it helped?. Nature, Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00740-y>, doi: 10.1038/d41586-020-00740-y.
6. Korean Center for Disease Control and Prevention. (2020). News Room. Erişim adresi: https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a3_0402000000&bid=0030
7. British Broadcasting Corporation. (2020, 21 Şubat). Coronavirus: South Korea 'emergency' measures as infections increase. Erişim adresi (21 Mart 2020): <https://www.bbc.com/news/world-asia-51582186>.
8. Military Times. (2020,19 Şubat). US Forces Korea imposes new coronavirus protections after uptick in S Korea cases. Erişim adresi (26 Mart 2020): <https://www.militarytimes.com/news/your-military/2020/02/19/us-forces-korea-imposes-new-coronavirus-protections-after-uptick-in-s-korea-cases/>.
9. Cable News Network. (24 Şubat 2020). 15 countries have travel restrictions on South Korea. Erişim adresi (30 Mart 2020): https://edition.cnn.com/asia/live-news/coronavirus-outbreak-02-24-20-hnk-intl/h_303decf2bc32dd08ce587a7e9f3efafd
10. Los Angeles Times. (27 Şubat 2020). Were you on this bus with a coronavirus patient? South Korea is on the hunt for infections. Erişim adresi (07 Nisan 2020): <https://www.latimes.com/world-nation/story/2020-02-27/south-korea-coronavirus-cases-surveillance>.
11. The New Yorker. (4 Mart 2020). How South Korea Lost Control of Its Coronavirus Outbreak. Erişim adresi (11 Nisan 2020): <https://www.newyorker.com/news/news-desk/how-south-korea-lost-control-of-its-coronavirus-outbreak>.
12. The Korea Herald. (27 Şubat 2020). Drive-thru clinics, drones: Korea's new weapons in virus fight. Erişim adresi (13 Nisan 2020): <http://www.koreaherald.com/view.php?ud=20200227000901>.

COVID-19 Pandemisinin İspanya'ya Yansıması

Arş. Gör. Erkan Büyükdemirci, Prof. Dr. Meltem Çöl

Çin'in Vuhan kentinde COVID-19 salgını 01.12.2019 tarihinde ortaya çıkmıştır. Kentle sınırlı kalmayarak ülke geneline yayılmıştır. Çin hükümeti tarafından 31.12.2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne bildirimi yapılan salgın kontrol altına alınamamış ve pandemiye neden olmuştur. Bu derleme COVID-19 pandemisinin İspanya'daki durumunun bir değerlendirmesidir.

1. İSPANYA'NIN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

İspanya'nın nüfusu 2018 yılında 46796540'dır (1). Kişi başı gelir 31850 Euro, doğumda beklenen yaşam süresi erkeklerde ve kadınlarda 86 olup 2014 yılında sağlık harcamaları toplam gayri safi milli hasıla'nın (GSMH) %9,0'dır (2). İspanya yaşam beklentisi bakımından Avrupa'da birinci sırada yer almaktadır (3). İspanya'da 1000 kişiye düşen doktor sayısı 3,9 olup ortalaması 3,6 olan Avrupa Birliği'nden biraz daha yüksektir. Fakat 1000 kişiye düşen hemşire sayısı 5,7 olup, ortalaması 8,5 olan AB'den düşüktür. İspanya'da 65 yaş üzeri nüfus, genel nüfusun %18,5'ini oluşturmaktadır (3). İspanya'da bebek ölüm hızı ise 1000 canlı doğumda 2,7'dir (4).

İspanya'da toplam 466 hastane ve 111598 yatak bulunmaktadır. İspanya'da 1000 kişiye düşen yatak sayısının 2,4 olup, 19 bölge arasında 1,7 ile 3,4 değişmektedir. 1000 kişiye düşen doktor sayısı ortalaması ise 3,92 olup bölgelere göre 2,35 ile 7,00 arasında değişmektedir (5).

2. İSPANYA'DAKİ COVID-19 SALGINININ SEYRİ

2.1. COVID-19 Salgınına Genel Bakış

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin en büyük şehri Vuhan'da tanımlanamayan pnömoni

olgularıyla başlayan ve sonrasında pandemiye sebep olan virüs 3 Ocak 2020'de Vuhan'daki bir hastanın bronkoalveolar lavajında 2019 yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 insandan insana damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bu sebeple, uzun süre aerosollerin yüksek konsantrasyonuna maruz kalan yakın çevre potansiyel olarak bulaş olasılığı taşımaktadır (6). SARS-CoV-2'nin yaptığı hastalığa COVID-19 ismi verilmiştir. Hastalarda görülen başlıca klinik semptomlar; %88,5 ile ateş, %68,6 ile öksürük, %35,8 ile miyalji veya yorgunluk, %28,2 ile balgam, %21,9 ile dispnedir (7).

Avrupa'da ilk 3 vaka Fransa'da sırasıyla 17, 19 ve 23 Ocak 2020'de görülmüş olup, ilk ölüm 15 Şubat'ta yine Fransa'da rapor edilmiştir. 21 Şubat 2020 tarihi itibarıyla Belçika'da 1, Finlandiya'da 1, Fransa'da 12, Almanya'da 16, İtalya'da 3, Rusya'da 2, İsveç'te 1 ve İngiltere'de 9 vaka bildirilmiş iken aynı tarihte İspanya'da 2 vaka bildirilmiştir (8).

İspanya'daki ilk vaka Almanya'dan gelen turistte Kanarya Adaların'da 1 Şubat 2020'de görülmüştür. 10 Şubat'ta ikinci vaka Fransa'dan gelen İngiliz'de, Palma de Mallorca'da görülmüştür. 26 Şubat'a kadar İspanya'da yeni vaka yoktur. 27 Şubat'ta 10 yeni vaka görülmüştür ve İspanya'da bulunan toplam 19 bölgenin 8'inde yeni vaka saptanmıştır. İspanya'nın 3 Mart'ta 15 bölgesinde, 6 Mart'ta 16 bölgesinde, 7 Mart'ta 17

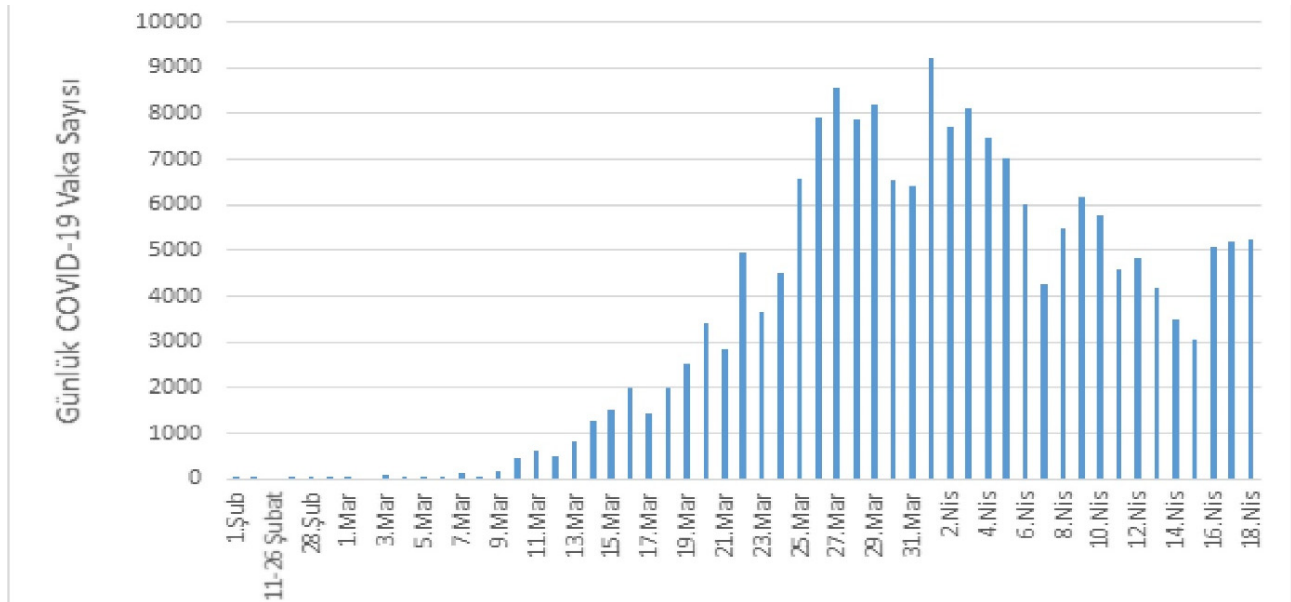
bölge'sinde vaka görülmüştür. 14 Mart'ta ise İspanya'nın 19 bölgesinin tamamında vaka saptanmıştır. İspanya'da ilk ölüm 5 Mart 2020'de gerçekleşmiştir. Madrid ve Katolonya bölgesi en çok vaka ve ölümün olduğu bölgelerdir (9,10).

İspanya'daki 18 Nisan'a kadar vaka ve ölüm sayıları Tablo 1'de sunulmuştur (9). İlk vakadan sonraki 10. günde toplam 2 vaka, 20. günde toplam 2 vaka ve 30. günde toplam 45 vaka görülmüştür. 100. vaka ilk vakadan 32 sonra saptanmıştır. 10 Mart'ta İspanya 1000 vaka sayısını geçmiştir. En yüksek günlük vaka sayısı 9222 olarak 01 Nisan'da (60. günde) ve en yüksek ölüm sayısı 950 olarak 03

Nisan'da (62. günde) saptanmıştır (9). Vaka-fatalite hızı günler ilerledikçe artmaktadır ve 18 Nisan'da %10,35 olmuştur. 18 Nisan itibariyle vaka-fatalite hızı tüm dünyada %6,76 ve DSÖ Avrupa Bölgesi'nde %8,94 olarak hesaplandığında dünya ve Avrupa Bölgesi ortalamasından daha yüksek olduğu görülmektedir (9). İspanya daha güncel olarak 29.04.2020 tarihi itibariyle 210773 vaka ve 23822 ölüm ile Avrupa'da vaka bakımından birinci ve ölüm sayısı açısından İtalya'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır (9). Yüz bin kişiye düşen vaka sayısı bakımından ve yüz bin kişiye düşen ölüm sayısı bakımından Avrupa'da ilk sırada yer almaktadır (11).

Tablo 1. İspanya'daki COVID-19 vaka ve ölümlerinin günlere göre dağılımı

	İlk vakadan sonra geçen gün	Toplam vaka	Son 24 saatte Yeni Vaka	Toplam Ölüm	Son 24 saatte Ölüm	Vaka-Fatalite Hızı %
1 Şubat	1	1	1	0	0	-
4 Mart	33	151	37	0	0	-
10 Mart	39	1024	435	28	18	2,73
20 Mart	49	17147	3 431	767	169	4,47
30 Mart	59	78797	6 549	6528	838	8,28
10 Nisan	70	152446	5756	15238	683	9,99
18 Nisan	77	188068	5252	19478	348	10,35



Resim 1. İspanya'daki COVID-19 vakalarının günlere göre dağılımı (18.04.2020)

1 Şubat'taki ilk vakadan sonra özellikle 9 Mart'tan sonra eğri dik sayılabilecek şekilde ilerlemiştir ve son günlerde vaka sayısında azalma meydana gelmeye başlamıştır. Martın ilk gününden 18 Nisan'a kadar günlük vaka ortalaması 3837 olup özellikle martın sonu nisanın başında günlük vaka

sayısının 7000-8000'ün üstüne çıktığı olmuştur. Şu aralar salgın eğrisinin zirve noktasına ulaşmış plato çizip düşmeye başladığı düşünülebilir. İkinci salgın dalgasına karşı dikkatli olunmalıdır. İspanya COVID-19 vakalarının günlük dağılımı Resim 1'de sunulmuştur (9).

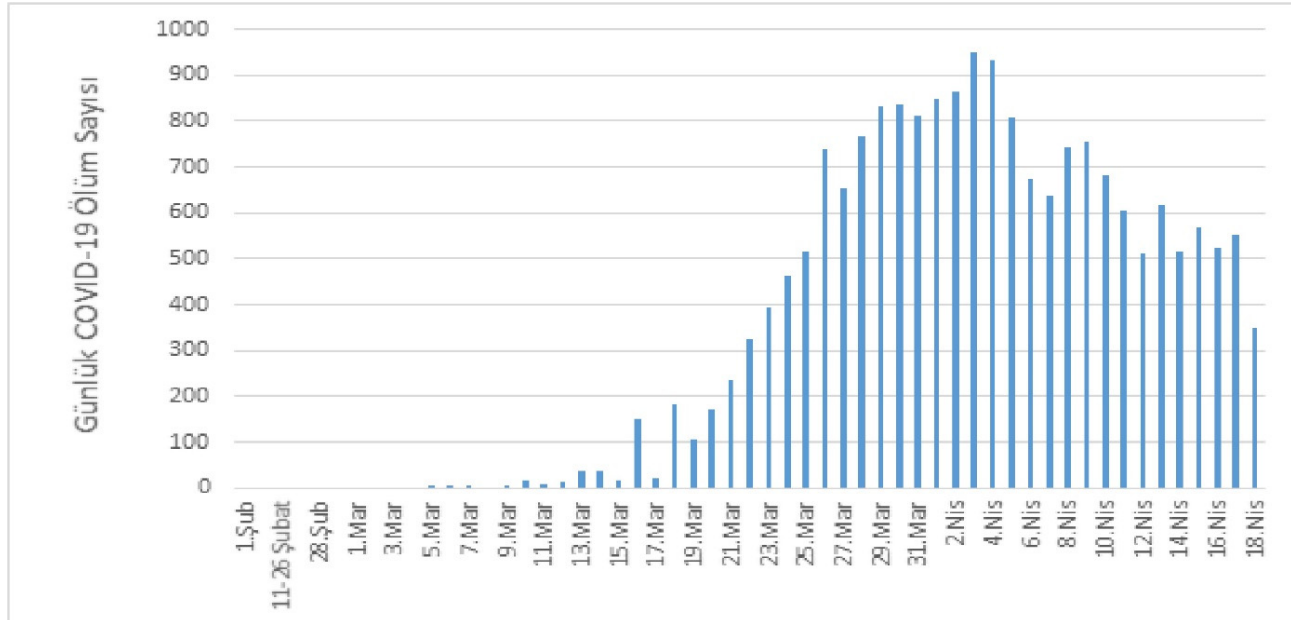
Martin ilk gününden ve 18 Nisan'a kadar günlük ölüm ortalaması 397 olup özellikle mart sonu nisan başlarında günlük ölüm sayısının 700-800'ün üstüne çıktığı günler olmuştur. İspanya'da COVID-19 günlük ölüm sayıları 4 Nisan'a kadar yükselmektedir ve sonrasında günlük ölüm sayılarında azalma görülmektedir. İspanya COVID-19 ölümlerinin günlük dağılımı Resim 2'de sunulmuştur (9).

2.2. COVID-19 Vakalarının Bölgelere Göre Dağılımı

İspanya'daki vakaların, ölümlerin, fatalite hızının ve temel çoğalma sayısının bölgelere göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. İspanya'da vakaların %27,6'sı Madrid bölgesinde ve %20,3'ü Katalonya bölgesinde görülmektedir (10,12,13). En sık vakanın görüldüğü Madrid bölgesi nüfusa göre yatak ve doktor sayısı bakımından İspanya ortalamasının altında yer almaktadır. İkinci sıklıkta vakanın görüldüğü bölge olan Katalonya bölgesi ise 1000 kişiye düşen yatak sayısı ve 1000 kişiye düşen doktor sayısı bakımından İspanya'da birinci konumdadır (5).

Yüz bin kişiye düşen vaka sayısı bakımından en yüksek olanı La Rioja bölgesi olup onu Kastilya La

Mancha ve Madrid bölgeleri takip etmektedir. Aragon, Kastilya La Mancha, C. Valenciana, Extremadura ve Madrid bölgelerinde vaka-fatalite hızı %10,0'nun üzerindedir. Bu bölgelerin hepsinde yüzbin kişiye düşen vaka sayısı C. Valenciana hariç 200'ün üzerindedir. Diğer bölgelerde ise vaka-fatalite hızı genellikle %5-%10 arasında seyretmektedir. Toplam vakalar üzerinden hesaplanan Ro temel çoğalma sayısı bölgelere göre 17 Nisan itibariyle 0,56 ile 1,55 arasında değişmektedir ve tüm İspanya'da ise şu anda Ro 0,91'dir. Bu da bize salgının tepe noktasına ulaşip kontrol altına alındığını ve bulaştırmacılığın azalmaya başladığını göstermektedir. Günlük vaka sayısı 13 Nisan'da 4167, 14 Nisan'da 3477, 15 Nisan'da 3045, 16 Nisan'da 5092, 17 Nisan'da 5183, 18 Nisan'da 5252 olup yavaş yavaş azalmaya başladığı görülmektedir. Özellikle 14 Mart'ta tüm ülkede alınan ve halen devam eden olağanüstü hal ve sokağa çıkma yasağı bunun üzerinde çok etkili olmuştur. Ro'ı şu anda 1'in üzerinde olduğu Kastilya ve Leon, Asturias Prensliği, Extremadura, Murcia ve La Rioja bölgelerinde özellikle sosyal izolasyona ve sokağa çıkma yasağına daha sıkı bir şekilde dikkat edilmelidir (10,12,13,14).



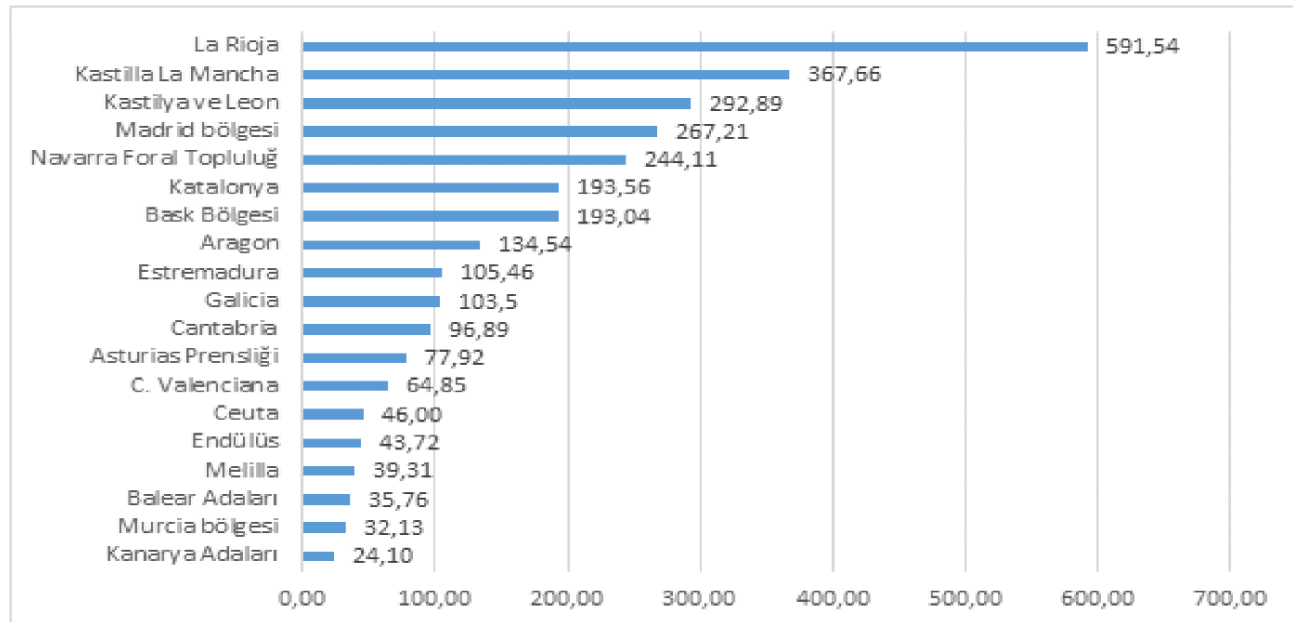
Resim 2. İspanya'daki COVID-19 ölüm sayılarının günlere göre dağılımı (18.04.2020)

Resim 3'te 17 Nisan itibariyle son 14 gündeki toplam vakaların bölgelere göre dağılımı sunulmuştur (14). Son 14 gündeki toplam vakalar 100000 nüfusa oranlandığında İspanya'da bulunan La Rioja, Kastilla La Mancha, Kastilya ve Leon ve

Madrid bölgesi en çok vakanın görüldüğü bölgelerdir. İspanya'daki bölgelerin yaklaşık yarısında son 14 gündeki 100000 nüfusa düşen vaka sayısı 100'ün üzerindedir (14).

Tablo 2. İspanya'daki vakaların, ölümlerin, fatalite hızının ve temel çoğalma sayısının bölgelere göre dağılımı (17.04.2020)

	Toplam Nüfus (2020)	Toplam Vaka	Son 24 Saatte Vaka	Toplam Ölüm	Vaka fatalite hızı %	Yüzbin kişiye düşen vaka sayısı	Temel Çoğalma Sayısı Ro
Madrid Bölgesi	6663394	51993	1299	7007	13,48	780,28	0,86
Katalonya	7675217	38316	962	3752	9,79	499,22	0,86
Kastilya La Mancha	2032863	15997	846	1852	11,58	786,92	0,84
Kastilya ve Leon	2339548	14903	523	1401	9,40	637,00	1,09
Bask Bölgesi	2207776	12089	299	992	8,21	547,56	0,91
Endülüs	8414240	11053	246	940	8,50	131,36	0,90
C. Valenciana	5003769	9869	254	999	10,12	197,23	0,89
Galicia	2699499	8013	140	320	3,99	296,83	0,78
Aragon	1319291	4664	98	562	12,05	353,52	0,99
Navarra Foral Topluluğu	654214	4433	85	338	5,91	677,61	0,82
La Rioja	316798	4098	182	262	8,25	1293,57	1,55
Extremadura	1067710	3019	138	372	12,32	282,75	1,24
Asturias Prenslığı	1022800	2230	60	174	7,80	218,03	1,23
Kanarya Adaları	2153389	2009	21	111	5,53	93,29	0,56
Cantabria	581078	1884	39	144	7,64	324,22	0,77
Balear Adaları	1149460	1668	31	134	8,03	145,11	0,82
Murcia Bölgesi	1493898	1625	27	112	6,89	108,78	1,13
Melilla	86487	104	1	2	1,92	120,25	0,68
Ceuta	84777	101	1	4	3,96	119,14	0,67
Toplam	47026208	188068	5252	19478	10,36	399,92	0,91



Resim 3. İspanya'daki son 14 gündeki vakaların bölgelerdeki 100000 nüfusa göre dağılımı (17.04.2020)

Mitja ve arkadaşları'nın çalışmasında şu önerilerde bulunmaktadır: 100000 nüfusa düşen vaka sayısına göre bölgesel müdahale paketleri geliştirilmelidir. Örneğin A tipi bölgelerde yani 100000 kişiye düşen vaka sayısı son 7 günde 100

ve üzerinde ise o bölge veya il tamamen 15-21 gün arası karantina altına alınmalı ve sadece hastaneler, sağlık ve araştırma merkezleri gibi zorunlu yerler çalışmalıdır. B tipi bölgelerde yani 100000 kişiye düşen vaka sayısı 100'ün altında ise

ise kısmi kapama (çalışma aktivitesinin %30'u ve iç hareketliliğin %25'ine izin verme gibi) ve yeni vaka hızının yakın takibi gerekmektedir. Eğer B bölgesindeki vakalar hızla artarsa A bölgesindeki tedbirler alınmalıdır. B tipinde bütün bölgeler arası zorunlu olmayan kara, hava ve deniz taşımacılığı en az 15 gün süreyle kesilmelidir (15). Buna göre İspanya'daki 19 bölgeden 10'u A tipine uymaktadır ve bu bölgelerin tamamen karantina altına alınma durumu devam etmelidir.

2.3. Test Endikasyonları ve Test Sayıları

SARS-CoV-2 için İspanya'da test endikasyonları şu şekilde belirlenmiştir: A. Hastanede yatan veya hastaneye kabul kriterlerini karşılayan akut solunum yolu enfeksiyonu klinik tablosu olan kişi. B. Aşağıdaki gruplardan herhangi birine ait herhangi bir ciddiyette akut solunum yolu enfeksiyonu klinik tablosu olan kişi: Sağlık personeli, veya diğer hizmet personeli. Teşhis testinin gerçekleştirilmesi, kişiselleştirilmiş bir klinik değerlendirmeden sonra, şiddetine bakılmaksızın, akut solunum yolu enfeksiyonu klinik tablosu sunan özellikle hassas kişilerde veya kapalı kurum sakinlerinde düşünülebilir. Yukarıdaki varsayımlara dahil olmayan hafif akut solunum yolu enfeksiyonu olanlarda rutin tanı testi yapılmamaktadır (16). İspanya'da 13.04.2020 tarihi itibarıyla 930230 test yapmış olup bir milyon nüfusa düşen test sayısı 19986'dır (18). 18.04.2020 itibarı ile İspanya'ya yakın vaka sayısına İtalya'da toplam test 1244.108 olup bir milyon nüfusa düşen test sayısı 20577'dir (17). Bu iki ülke test bakımından da benzer durumdadır. Salgınla mücadelede başarılı olan ülkelerin uyguladığı stratejilerden biri de çok sayıda test yapılmasıdır. Böylece tedaviye erken başlanacak, pozitif çıkan vakalar hemen izolasyona alınacak, temashılar saptanarak karantinaya alınacak ve enfeksiyon zinciri kırılacaktır. İspanya'nın test kapasitesini artırarak vaka bulma sürecini hızlandırması salgınla mücadele sürecini kısaltacaktır. Bu amaçla 5 ve 11 Nisan tarihlerinde birer milyon hızlı antikor tanı test kiti tüm ülkeye dağıtılmıştır (18).

2.4. COVID-19 Vakalarının Özellikleri

Vakaların %52,6'sı erkek olup %47,4'ü kadındır. Kadınlarda ortalama yaş 58 ve erkeklerde ortalama yaş 62 olup tüm vakalarda ortalama yaş 60'dır. Vakalarda en sık görülen semptomlar %74,1 ile öksürük, %73,3 ile ateş ve %59,5 ile radyolojik veya klinik pnömoni olarak saptanmıştır. Kadınlarda en sık semptomlar öksürük, ateş ve pnömoni iken erkeklerde en sık semptomlar ateş, öksürük, ve pnömonidir. Kadın ve erkeklerde sık görülen semptomlar benzer olmasına rağmen kadınlarda en sık öksürük ve erkeklerde en sık ateş görülmektedir. Kadınların %46,7'si, erkeklerin %55,4'ü 60 yaş ve üzerindedir (19).

Kadınların %38,0'ının hastaneye yatışı yapılmış, %4,3'ü mekanik ventilasyonda, %2,9'u yoğun bakıma yatırılmış ve %5,8'i ölmüştür. Erkeklerin %57,7'si hastaneye yatırılmış, %9,8'i mekanik ventilasyonda, %7,4'ü yoğun bakımda olup %10,2'si ölmüştür. Erkeklerde hastaneye yatış oranı, mekanik ventilasyon oranı, yoğun bakıma yatma oranı ve ölme sıklığı kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) (19). Bu durum dünya genelinde de benzer şekilde gerçekleşmektedir. Her iki cinsiyet için bütün vakalarda semptom başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin ortancası 5 gün; semptom başlangıcından yatışa kadar geçen sürenin ortancası 6 gün ve semptom başlangıcından ölüme kadar geçen sürenin ortancası 10 gündür (19). Tüm vakaların %19,6'sı sağlık çalışanıdır (19).

Hastaneye yatırılan, yoğun bakıma alınan, ölen vakaların ve vaka-fatalite hızlarının yaşa göre dağılımı Tablo 3'de sunulmuştur (14). İspanya'da 0-9 yaş grubunda 1 ölüm ve 10-19 yaş grubunda 2 ölüm görülmüştür. Vakaların büyük kısmı 30 yaşından sonra başlamaktadır ama hastaneye yatanların önemli bir kısmı 50 yaş ve üzerinde kişilerden oluşmaktadır. Diğer açıdan incelersek 60-69 yaş grubundakilerin %56,5'i, 70-79 yaş grubundakilerin %70,8'i, 80-89 yaş grubundakilerin %59,9'u ve 90 yaş üzerindeki kişilerin %41,8'i hastaneye yatırılmıştır. Yoğun bakımda yatan kişilerin %66,6'sı 60 yaş ve üzerindedir. Ölümlerin %95,5'i 60 yaş üzerinde ve %86,7'si 70 yaş ve üzerindedir. Fatalite hızı 60-69 yaş arasında %4,5 iken, 70-79 yaş arasında %14,2 , 80-89 yaş arasında %23,4 ve 90 yaş üzerinde %24,7'dir (14).

Vaka-fatalite hızı 60 yaşından sonra yaşla birlikte yüksek korele bir şekilde artmaktadır ve özellikle 90 yaşından sonra %24,7 ile en yüksek hıza ulaşmaktadır ve bu dünya verileri ile benzerdir.

Böylece özellikle 60 yaş üstü kişilere semptomu varsa hemen test yapılmasının ve pozitif çıkması halinde tedaviye erken başlanmasının gerekliliği de görülmektedir.

Tablo 3. Hastaneye yatırılan, yoğun bakıma alınan, ölen vakaların ve vaka-fatalite hızlarının yaşa göre dağılımı (17.04.2020)

Yaş grubu	Vaka		Hastaneye yatan		Yoğun bakım		Ölüm		Vaka-Fatalite hızı
	n	%	n	%	n	%	n	%	%
0-9	433	0,32	159	0,3	19	0,4	1	0	0,2
10-19	738	0,54	150	0,2	8	0,2	2	0	0,3
20-29	6864	5,05	972	1,6	54	1	20	0,2	0,3
30-39	12671	9,33	2532	4,1	178	3,5	37	0,3	0,3
40-49	19877	14,64	5822	9,5	459	8,9	118	1,1	0,6
50-59	24875	18,32	9540	15,5	1004	19,5	319	2,9	1,3
60-69	21601	15,91	12214	19,9	1673	32,5	972	8,8	4,5
70-79	20669	15,22	14629	23,8	1567	30,4	2926	26,4	14,2
80-89	19931	14,68	11954	19,5	173	3,4	4659	42,1	23,4
90+	8130	5,99	3405	5,5	17	0,3	2012	18,2	24,7
Toplam	135789	100,0	61377	100	5152	100,0	11066	100,0	

3. İSPANYA'DA ALINAN ÖNLEMLER

İspanya'da ilk vaka 1 Şubat 2020'de görülmüştür. Buna rağmen önlem almada geç kalmışlardır ve ilk önlem 9 Mart'ta yani ilk vakadan 38 gün sonra gelmiştir. 9-15 Mart haftasında seyircili futbol maçları oynanmış olup 8 Mart'ta on binlerce kadının katılımı ile Kadınlar Günü kutlanmıştır. Maçlarda ve kutlamalarda sosyal mesafe ihlal edilmiştir (20). 19 Şubat'ta 2500 Valencia taraftarı İtalya'nın Lombardya bölgesinde bulunan Milan'a Valencia Atalanta futbol maçını izlemeye gitmiştir. Atalanta'nın içinde bulunduğu Bergamo belediye başkanı sonradan bu maçı "biyolojik bomba" olarak tanımlamıştır (21). 11 Mart'ta 3000 Atletico Madrid taraftarı İngiltere'de Şampiyonlar Ligi maçını izlemeye gitmiştir (21). İspanya'da çoğu insan akşam yemeğini dışarıda yemektedir veya gece geç saatlere kadar kafelerde bulunmaktadır (20). Şubatın sonunda ve Martın başında İspanya'da hava sıcaklıkları 20 °C üzerindeydi ve Madrid'in kaldırımları, kafeleri ve barları birbirlerine çok yakın duran insanlarla dolmuştur (22). Ayrıca İspanya'da genç ve yaşlılar arasındaki temas da kültürel özellik olarak çok fazladır (20). İspanya'da 14 Mart'ta kırmızı alarm ilan edileceğini bir gün önce duyurulmuştur. Bu durum özellikle Madrid'de yoğunlaşan COVID-19 vakalarının başka bölgelere yasak başlamadan gitmesine ve vakaların tüm ülkeye yayılmasına sebep olmuştur (23). İspanya krizin geleceğine

inanmıyordu ve insanlar ölmeye başlayınca önlem almaya başladı ama salgın için çok geç kalınmıştı (20). Şubat ayında ve Mart ayının ilk yarısında yaşanan bu ihmaller İspanya'da salgının hızla yayılmasına neden olmuştur. İspanya'nın aldığı önlemleri tarihini göre sıralarsak şöyle bir tablo ile karşımıza çıkmaktadır: **9 Mart'ta** (Toplam vaka sayısı:589, toplam ölüm:10) Bazı bölgelerde okullar kapatılmıştır. Sağlık otoriteleri lokal yayılan vakaların olduğunu doğrulamıştır (21). **10 Mart'ta** (Toplam vaka sayısı:1024, toplam ölüm:28) Akdeniz'deki komşusu İtalya'nın akıbetine uğramak istemeyen İspanya, İtalya'ya direk uçuşları sonlandırmış ve 1000 kişiden fazla kitlesel toplanmaları yasaklamıştır (21). **12 Mart'ta** (Toplam vaka sayısı:2140, toplam ölüm:48) Ülke genelindeki bütün okullar kapatıldı (21). **13 Mart'ta** (Toplam vaka sayısı:2965, toplam ölüm:84) Madrid Hükümet Topluluğu barların, restoranların ve "gıda dışı" dükkanların kapatılmasına karar vermiştir. Sadece süpermarketlerin, benzin istasyonlarının ve eczanelerin açılmasına izin verilmiştir (24). **14 Mart'ta** (Toplam vaka sayısı:4231, toplam ölüm:120) Acil alarm durumu 15 gün için ilan edilmiş ve tüm ülkede sokağa çıkma yasağı ilan edilmiştir. Sokağa çıkma yasağında sadece alışverişe, eczaneye, doktora veya işe gidiyorsa evinden çıkabilmesine izin verilmiştir (21). **26 Mart'ta** (Toplam vaka sayısı:39673, toplam ölüm:2696) sokağa çıkma yasağı ve alarm durumu

12 Nisan'a kadar uzatılmıştır (21). **28 Mart'ta** (Toplam vaka sayısı:64059, toplam ölüm:7871) Başbakan çalışması zorunlu olmayan gruptaki çalışanların evlerinde kalmalarını söylemiştir (21). **04 Nisan'da** (Toplam vaka sayısı:110710, toplam ölüm:10935) İspanya'da COVID-19'dan dolayı olağanüstü hal 26 Nisan'a kadar uzatılmıştır (25). **05 Nisan'da** (Toplam vaka sayısı:124736, toplam ölüm:11744) Sağlık Bakanlığı bir milyon hızlı tanı testi dağıtmaya başlamıştır (18). **10 Nisan'da** (Toplam vaka sayısı:152446, toplam ölüm:15238) İspanya Başbakanı, karantina önlemlerinin adım adım kaldırılması için bir plan geliştirildiğini bildirmiştir ve 13 Nisan'dan itibaren askıya alınan bazı işletmelerin faaliyetlerine yeniden başlamasına izin verileceğini söylemiştir (26). **11 Nisan'da** (Toplam vaka sayısı:157022, toplam ölüm:15843) tüm bölgelere 1 milyondan fazla hızlı antikor tanı testi dağıtılmıştır (18). **14 Nisan'da** (Toplam vaka sayısı:169496, toplam ölüm:17489) Fabrika ve şantiye gibi işini evden yapamayan yerlerde çalışanların işlerine dönmelerine izin verilmiştir (26).

4. DEĞERLENDİRME ve SONUÇ

İlk vaka çıktıktan sonra yaklaşık olarak 40-45 gün geçmesine rağmen kitlesel toplantılara, sosyal aktivitelere, restoranların barların çalışmasına ve büyük futbol maçlarına izin verilmiştir. Bu sırada insanlar arasında SARS-CoV-2 yayılmaya devam etmiştir. İspanya'da salgının hızla yayılmasında toplumsal özellikler, maçlara taraftar olarak katılım, akşam yemek yeme kültürü veya bar kültürü gibi toplu ve yakın temasın olduğu aktivitelere katılımın yoğun olması etkili olmuştur. Vakaların hızla yayılmasının bir sebebi de pandemiden ciddi şekilde etkilenen İtalya ve diğer başka ülke vatandaşlarının alarm ilan edildiği 14 Mart'a kadar herhangi bir kısıtlamaya uğramadan İspanya'ya giriş yapabilmiş olmalarıdır (27). İspanya halkı ve yöneticileri salgını küçümsemiştir ve gerekli önleyici tedbirleri zamanında almamıştır. 1 Şubat'ta saptanan ilk vakadan sonra ilk önlemler 9 Mart'ta alınmıştır ve en ciddi önlem olan ülke genelinde sokağa çıkma yasağı kararı da 14 Mart'ta alınmıştır. Kısaca İspanya'da salgın hızla yayılmıştır ve ilk cevap geç verildiği için ilk

tedbirden sonra çok kısa sürede sokağa çıkma yasağı ilan edilmesi gerekmiştir. İspanya salgını çok ağır yaşamaktadır ve vaka sayısı bakımından Avrupa'da birinci ve ölüm sayısı bakımından ikinci konumdadır. Nisan 2. haftası itibari ile salgın eğrisi yeni vakalarda azalmayla birlikte paralel plato çizip düşmeye başlamıştır. Bu tarihlerde Ro temel çoğalma sayısının İspanya genelinde 0,91 olarak hesaplanması sevindirici bir gelişmedir ve bulaştırıcılığın azalmaya başladığını göstermektedir. Ülke genelindeki sokağa çıkma yasağının Nisan sonuna kadar süreceği ilan edilmiştir. İkinci bir artış dalgası meydana gelmezse salgının azalacağı ve bundan sonra günlük olarak yeni vakaların azalacağı düşünülebilir. İspanya 100000 nüfusa düşen mortalitede Nisan ayı ortası itibari ile dünyada 2. sıradadır ancak toplam ölüm sayısı bakımından Amerika Birleşik Devletleri ve İtalya'dan sonra üçüncüdür (28). Tabi süreç içerisinde dünyada farklı gelişmeler olabilir. Ayrıca vaka-fatalite hızında DSÖ dünya ve Avrupa bölgesinden daha yüksektir. Tüm dünyada olduğu gibi yaşla birlikte vaka-fatalite hızı artmaktadır ve 60 yaşından sonra özellikle 70 yaşından sonra vaka-fatalite hızı çok artmaktadır. İspanya'da vaka-fatalite hızının yüksek olmasının bir nedeni, yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranının fazla olması olabilir. Fatalite hızını etkileyen faktörlerden biri de yüz bin nüfusa düşen vaka sayısının genellikle 300'ün üzerinde olması olabilir. Başka bir deyişle vakalar aynı bölgede kümелendikçe vaka-fatalite hızı da artmaktadır ve bunun nedenlerinden biri o bölgedeki sağlık sunumu kapasitesinin zorlanması olabilir. Vaka-fatalite hızının yüksekliğinin başka bir sebebi de test sayısının kısıtlılığı olabilir. Az test yapılması hafif ve orta seviyede geçiren vakaların tespit edilememesine yani saptanan vakaların daha az olmasına yol açmaktadır. Az test yapılması sonucunda genellikle ağır vakalar tespit edilir ve bu da vaka-fatalite hızının daha yüksek çıkmasına neden olur.

Toplam vakalar içerisinde sağlık çalışanlarının COVID-19 pozitif olma yüzdesi 19,6 ile çok yüksektir. Bu durumun en önemli nedenlerinden biri koruyucu ekipman eksikliğidir ve sağlık çalışanları ile yapılan görüşmelerde de bu durum göz önüne çıkmaktadır (29,30). Sağlık

çalışanlarına yönelik tıbbi koruyucu ekipmanlar satın alınmalı veya temin edilmelidir. İspanya kaç tane doktor ve hemşirenin öldüğünü şimdiye kadar resmi olarak açıklamamıştır ama en az 6 doktor ve hemşirenin 4 Nisan itibarıyla öldüğü bilinmektedir (31). Avrupa Bölgesi'nde İspanya'nın yoğun bakım yatağı sayısı, doktor sayısı, son 21 gündeki kümülatif ölümlerin sayısı ve/veya hemşire sayısı dikkate alınarak yapılan iki farklı modellemede İtalya'dan sonra sağlık sisteminin kapasitesinin en çok zorlandığı ülke olduğu görülmektedir (32). Sağlık sisteminin kapasitenin zorlanması doktor, hemşire ve diğer sağlık çalışanları için daha uzun süre çalışma, yorgunluk, baskı ve daha kısa sürede daha çok hasta ile ilgilenme zorunluluğunu beraberinde getirmektedir. Bu durumda sağlık çalışanlarında enfeksiyon riskini de artırmaktadır. Enfekte sağlık çalışanları olmasının bir sonucu da hastalığının şiddetine göre tedavi için hastaneye yatacak olmasından veya ev izolasyonuna alınacak olmasından dolayı sağlık hizmet sunumundan en az 14 gün çekilecek olmalarıdır. Bunun sonucunda sağlık hizmeti sunumunda aksama meydana gelecektir. Madrid'de yoğun bakım ünitesinde çalışan bir anestezi uzmanı "Kendimizi koruyabildiğimiz en iyi şekilde korumaya çalışıyoruz. Bunu sadece kendimiz için değil ailemiz ve hastalarımız için de yapıyoruz" diyerek düşüncesini belirtmiştir (31).

Özellikle sokağa çıkma yasakları sıkı bir şekilde uygulamaya devam etmelidir. İspanya için önümüzdeki günlerdeki vaka seyrine göre, bölgelerdeki son 14 gündeki 100000 nüfusa düşen vaka sayısı hesaplanmalı ve bu sonuca göre göre tam veya kısmi kısıtlama, ulusal sokağa çıkma yasağı ve mevcut yasağın bitişi tarihi olan 25 Nisan sonrası için ilan edilmelidir (15). Geniş kapsamlı mobil uygulama geliştirip kullanılmasını sağlayarak COVID-19 pozitif ve şüpheli olan kişilerin izlenebilmeleri sağlayabilir. Ayrıca belli semptomlara sahip tüm bireylere test yapılarak bu kişileri erken izolasyona almak başka ifadeyle tanı kapasitesini artırmak da kesinlikle yararlı olacaktır (15).

İspanya'da alınan önlemler artık kısmen etkili olmaya başlamış ve vaka sayılarında azalma başlamıştır. Ancak bu önlemleri etkili bir şekilde devam ettirmesi gerekli olup anca bu şekilde vaka sayılarını daha da düşürerek salgını tamamen kontrol etmeyi başaracaktır. Dünya Sağlık Örgütü Başkanı ülkeleri, koronavirüs salgınının yayılma hızını yavaşlatmak amacıyla uygulanan kısıtlamalara erken son vermemeleri konusunda uyarmıştır ve aksi halde salgının yeniden yayılabileceğini belirtmiştir. Bu çerçevede bazı kısıtlamaları kaldırmaya başlamış olan İspanya yönetimi bundan sonraki adımlarını dikkatli bir şekilde atmalıdır. Aksi takdirde salgında ikinci dalga kaçınılmaz olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Population, total–Spain (2018) Erişim adresi: [https://data.worldbank.org/indicator/ SP. POP. TOTL?locations=ES](https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL?locations=ES) (Erişim Tarihi 18.04.2020)
2. WHO, Countries, Spain (2020) Erişim adresi: <https://www.who.int/countries/esp/en/> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
3. State of Health in the EU (2020) Erişim adresi: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/spain-country-health-profile-2019_8f834636-en (Erişim Tarihi 18.04.2020)
4. OECD Data, Infant mortality rates (2020) Erişim adresi: <https://data.oecd.org/healthstat/infant-mortality-rates.htm> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
5. İspanya Sağlık Bakanlığı, hastane ve doktor verileri (2020) Erişim adresi: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla22.htm> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
6. National Health Commission of the People's Republic of China (2020) Erişim adresi: <https://www.nhc.gov.cn> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
7. Li, L. Q., Huang, T., Wang, Y. Q., et al (2020). 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. J Med Virol, Mar 12. doi: 10.1002/jmv.25757
8. Spiteri, G., Fielding, J., Diercke, M., et al (2020). First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. Eurosurveill, 25(9). :pii=2000178. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000178>
9. WHO, Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports (2020) Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
10. İspanya Sağlık Bakanlığı, COVID-19'un İspanya'daki durumu (2020) Erişim adresi: <https://covid19.isciii.es/> (Erişim Tarihi 17.04.2020)
11. Situation update for the the EU/EEA and the UK, 2020 Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
12. İspanya'da COVID-19 salgınının günlük gelişimi, İspanya Sağlık Bakanlığı, RNVE, (2020) Erişim adresi: <https://portalcne.isciii.es/covid19/> (Erişim Tarihi 17.04.2020)

13. İspanya Bölgelerinin Nüfusu (2020) Erişim adresi: <https://www.citypopulation.de/en/spain/cities/> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
14. Koronavirüs hastalığı (COVID-19) Rapor 78. Güncelleme. 17.04.2020 Erişim adresi: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_78_COVID-19.pdf (Erişim Tarihi 18.04.2020)
15. M. Oriol. Arenas, A. Rodo X et al (2020). 'Experts' request to the Spanish Government: move Spain towards complete lockdown! *Lancet*, Published online: March 26, doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30753-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30753-4)
16. İspanya Sağlık Bakanlığı, profesyoneller için teknik belgeler Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19 04.04.2020 Erişim adresi: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
17. Worldmeter, COVID-19 data, Nisan 2020 Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
18. İspanya, COVID-19 ile ilgili basın bültenleri (2020) Erişim adresi: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/cargarNotas.do> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
19. İspanya, COVID-19 Raporları, Rapor No:23, 16 Nisan 2020 Erişim adresi: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
20. How Spain's coronavirus outbreak got so bad so fast — and how Spaniards are trying to cope (2020) Erişim adresi: <https://www.vox.com/2020/3/20/21183315/coronavirus-spain-outbreak-cases-tests> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
21. Timeline: How the coronavirus spread in Spain (2020) Erişim adresi: <https://www.yenisafak.com/en/world/timeline-how-the-coronavirus-spread-in-spain-3515690> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
22. How did Spain get its coronavirus response so wrong? (2020) Erişim adresi: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/26/spain-coronavirus-response-analysis> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
23. Opinion: There are lessons to be learnt from Spain's tackling of coronavirus crisis (2020) Erişim adresi: <https://www.thelocal.es/20200330/opinion-now-is-the-time-to-learn-lessons-from-spain> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
24. Madrid Topluluğu, 26 Mart'a kadar barların, restoranların ve kulüplerin zorunlu olarak kapatılmasını kararlaştırdı (2020) Erişim adresi: <https://www.elindependiente.com/vida-sana/salud/2020/03/13/la-comunidad-de-madrid-decreta-el-cierre-obligatorio-de-bares-restaurantes-y-tiendas/> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
25. Congress backs PM's request to extend state of alarm in Spain until April 26, with a further 15 days likely (2020) Erişim adresi: <https://english.elpais.com/politics/2020-04-09/spanish-pm-asks-congress-to-back-state-of-alarm-extension-to-consolidate-gains-against-coronavirus.html?rel=lom> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
26. Communicable disease threats report, 12-18 April 2020, week 16 Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-12-18-april-2020-week-16> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
27. Perez-Bermejo, M., & Murillo-Llorente, M. T. (2020). The fast territorial expansion of the Covid-19 in Spain. *Journal of Epidemiology*, JE20200123.
28. Johns Hopkins University, Coronavirus Resource Center, Mortality Analyses 2020 Erişim adresi: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality> (Erişim Tarihi 17.04.2020)
29. It's Like Being a War Medic.' A Madrid Doctor Speaks Out About Grave Shortages in Protective Gear (2020) Erişim adresi: <https://time.com/5813848/spain-coronavirus-outbreak-doctor/> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
30. 'We are naked against the virus': tales of despair from Spain's hospital frontline (2020) Erişim adresi: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/29/coronavirus-madrid-doctor-hospital-desperate-supplies> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
31. Over 100 doctors and nurses have died combating coronavirus across the world (2020) Erişim adresi: <https://www.newsweek.com/coronavirus-deaths-infections-doctors-nurses-healthcare-workers-medical-staff-1496056> (Erişim Tarihi 18.04.2020)
32. Verelst, F., Kuylen, E., & Beutels, P. (2020). Indications for healthcare surge capacity in European countries facing an exponential increase in coronavirus disease (COVID-19) cases, March 2020. *Eurosurveillance*, 25(13), 2000323.

İtalya'daki COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış

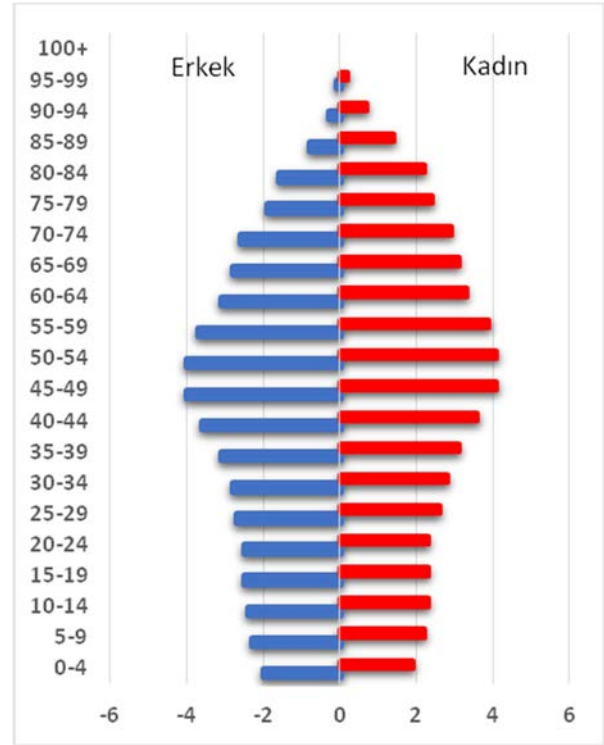
Arş. Gör. Saliha Aydın, Prof. Dr. Meltem Çöl

1. GENEL BİLGİLER

Ağır akut solunum sendrom *Coronavirüs 2* (SARS CoV2) tek sarmallı pozitif polariteli zarflı bir ribonükleik asit virüsüdür. Virüs, Aralık 2019'da Çin'in Hubei bölgesinde ortaya çıkmış ve Wuhan şehrinde salgına yol açmıştır. Dünya'ya hızlı bir şekilde yayılması nedeniyle 11 Mart'ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yeni *Coronavirüs* hastalığı (COVID-19) pandemi olarak ilan edilmiştir. Klinik tablo; ateş ve öksürüğün eşlik ettiği hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonundan, şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve sepsise kadar giden sonuçlara neden olmaktadır. Sonuçlar, özellikle yaşlılarda veya hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabet gibi komorbiditesi olanlarda ölümcül olabildiğini göstermektedir (1). İtalya'nın salgından en fazla etkilenen bölgesi Lombardiya'da virüsün temel bulaştırıcılık katsayısı (R0) 2,96 (%95 CI 2.73-3.17) olarak hesaplanmıştır (2).

İtalya bir Avrupa Birliği (AB) ülkesidir. Dünya Bankası 2018 verilerine göre nüfusu 60.421.760 kişidir ve nüfusun %23'ü 65 yaş ve üzerindedir (Erkek 5.961.868 /Kadın 7.685.219). Altmış beş yaş üzeri nüfus oranı açısından dünyada Japonya'dan sonra 2. sıradadır. Her bin kişi başına düşen doktor sayısı 4,1, yatak sayısı ise 3,4'dür. Kişi başına düşen milli gelir 34.483 dolardır. Doğumda yaşam beklentisi erkeklerde 80,8, kadınlarda ise 85 yıldır (3). İtalya'nın sağlık sistemi, büyük ölçüde ücretsiz olarak evrensel, kapsayıcı, bölgesel tabanlı bir ulusal sağlık hizmetidir (4). Nüfus piramidine bakıldığında;

gelişmiş bir ülke olan İtalya için yaşlı nüfusun fazla olduğu, doğurganlık hızının düşük olduğu söylenebilir (Resim 1) (5).



Resim 1. İtalya Nüfus Piramidi 2018

Ülke, beşi özel bir statüye sahip yirmi bölgeye ayrılmıştır. Sağlık göstergesinde ülkenin kuzeyi ile güneyi arasındaki hem erkekler hem de kadınlar için ekonomik ve sosyal durumu yansıtan bölgesel dengesizlikler vardır (4). Kuzey İtalya ülkenin en gelişmiş, ülke üretimine en yüksek katkı yapan coğrafi alanıdır. Milano, Torino ve Cenova üretim merkezleriyle endüstriyel üçgeni oluşturmaktadır.

Lombardiya bölgesinin başkenti olan Milano ülkenin ayrıca finans başkentidir (6). İtalya'daki nüfus yoğunluğu 2018'de 205 km² iken, Milano' da 7.572 km² dir. 2014 istatistiklerine göre kayıtlı AB üyesi olmayan vatandaşların 320.794'ünü Çin vatandaşı oluşturmaktadır. Çin vatandaşı en fazla Milano, Roma ve Pirato şehrinde yaşamaktadır (7). Yaşlı nüfusa ağırlıklı hizmet veren 2.556 yaşam ve sağlık bakım merkezi bulunmakta ve merkezlerin %67,9'u Lombardiya, Veneto, Emilia Romagna bölgelerinde yer almaktadır (8).

2. İTALYA'DA COVID-19 VAKA VE ÖLÜMLER İLE İLGİLİ BİLGİLER

İtalya'da Avrupa Hastalıkları Önleme Kontrol Merkezinin COVID-19 vaka tanımları kullanılmaktadır. Kesin vaka, klinik belirti ve semptomlara bakılmaksızın, COVID-19 enfeksiyonuna neden olan virüsün, laboratuvar tarafından tanımlanmış olmasıdır (9). Yazında

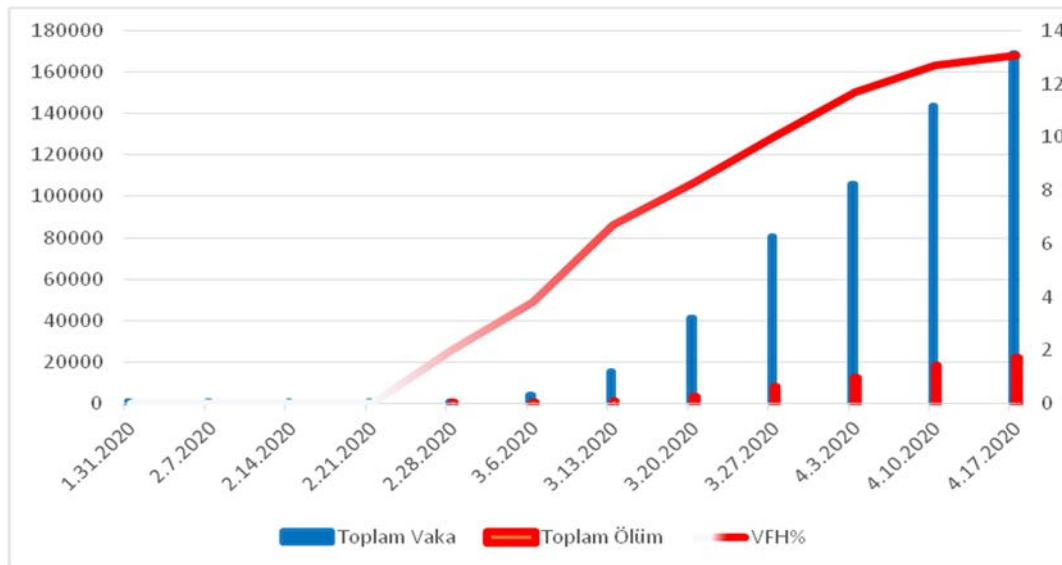
verilecek olan sayılar kesin vaka sayılarıdır, olası vakalar dahil değildir.

Ocak sonunda İtalya'da ilk COVID-19 vakaları tespit edilmiş ve 21 Şubat'ta Lombardiya ve Veneto bölgelerinde vaka sayısında artış dikkati çekmiştir. 18 Nisan itibarıyla COVID-19 görülen ülkeler arasında vaka sayısı açısından üçüncü sıradadır (10). Ülkenin Kuzey bölgesinde yoğun olmakla birlikte 175.925 kesin vaka tespit edilmiştir. Vakaların 17.306'sı (%9,8'i) sağlık çalışanıdır. 23.227 ölüm olmuştur. Vakaların %50,2'si kadın, %49,8'i ise erkektir (11). 18 Nisan tarihine kadar yapılan test sayısı 1.305.833'tür. Vakaların en fazla tespit edildiği beş bölge ve İtalya'nın 18 Nisan'daki toplam vaka, ölüm ve test sayıları Tablo-1 de verilmiştir (12). Vakaların büyük çoğunluğu (%37,1'i) ve en yüksek vaka fatalite hızı (VFH) Lombardiya bölgesindedir. Veneto bölgesinde, Lombardiya bölgesi kadar test yapıldığı, ölüm sayısının daha düşük olduğu dikkat çekmektedir.

Tablo 1: İtalya ve bazı bölgelerin COVID-19 toplam vaka, ölüm ve test sayıları*

Ülke/Bölge	Nüfus	Toplam Vaka N	%	Toplam Ölüm N	VFH %	Toplam Test N	1000 Kişi Başına Düşen Test N
İtalya	60.421.760	175.925	100	23.227	13,2	1.305.833	21
Lombardiya	10.060.574	65.381	37,1	12.050	18,4	255.331	25
Emilia Romagna	4.459.477	22.184	12,6	2.965	13,3	121.220	27
Piemonte	4.356.406	20.464	11,6	2.252	11	91.844	21
Veneto	4.905.814	15.692	8,9	1.059	6,7	247.329	50
Toscana	3.729.641	8.237	4,7	618	7,5	99.903	26

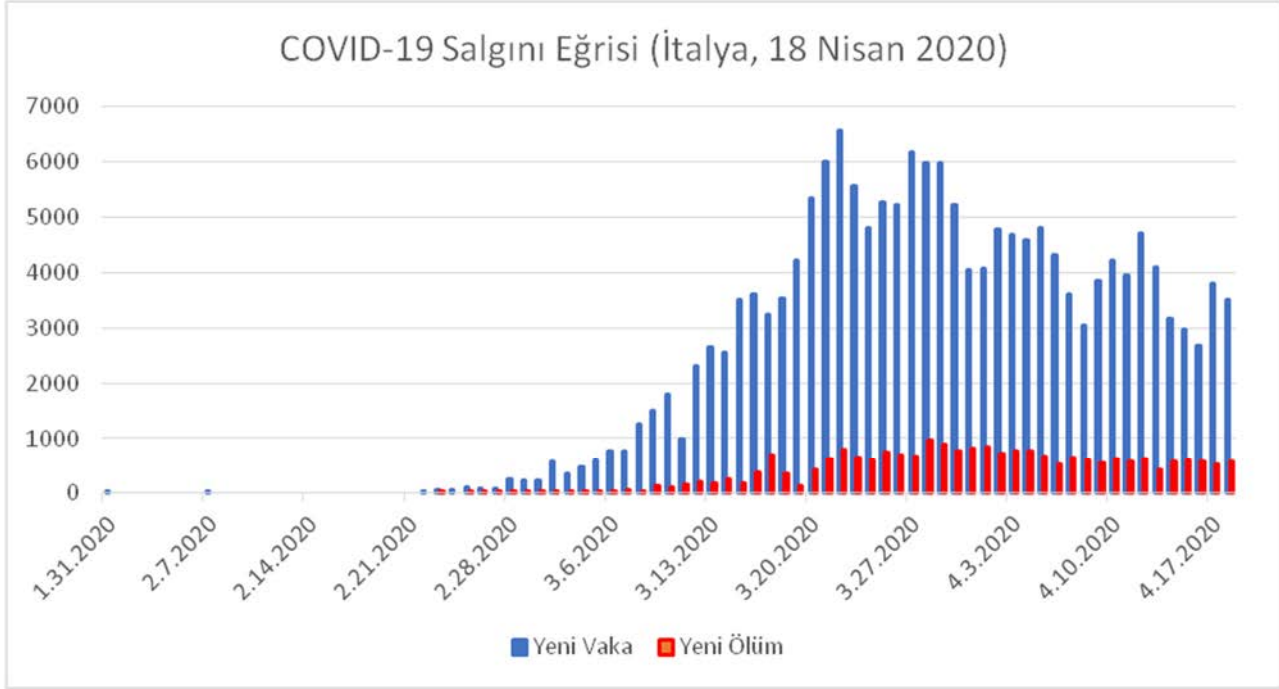
*18.04.2020



Resim 2. Haftalık COVID-19 kümülatif vaka, ölüm sayıları ve vaka fatalite hızları (İtalya)

İlk vakasını 31 Ocak'ta tespit eden İtalya'nın haftalara göre kümülatif vaka, ölüm sayıları ve vaka fatalite hızları sunulmuştur (Resim 2). 21 Şubat itibariyle vaka, ölüm sayılarının, vaka fatalite hızının arttığı görülmektedir (13).

İtalya salgın eğrisine bakıldığında yeni vaka ve ölümlerin devam ettiği görülmektedir. Martın son haftasında en yüksek sayıda yeni vaka görülürken, nisanın ilk haftası itibariyle yeni vaka sayısında azalma izlenmektedir (Resim 3).



Resim 3. COVID-19 salgını eğrisi (İtalya, 18 Nisan 2020)

Tablo 2'de vakaların, ölümlerin, vaka fatalite hızının yaşa göre dağılımı sunulmuştur (14). Vakaların dağılımına bakıldığında her yaş gurubunda vakaların izlendiği ve 40-89 yaş aralığında vakaların fazla olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, bu yaş aralığının nüfustaki payının yüksek oluşu ayrıca semptomlarının fazla olması ve bunun sonucunda hastaneye başvurunun fazla olmasıdır. Ölümlerin %95,1'i altmış yaş üzerindedir. Otuz yaş altında sekiz ölüm izlenmiştir. Vaka fatalite hızının yaşa göre dağılımına bakıldığında yaş ilerledikçe vaka fatalite hızının değiştiği görülmektedir.

İtalya, COVID-19'a bağlı ölüm sayısı bakımından vaka görülen ülkeler arasında ikinci sırada yer almaktadır (10). İtalya'da COVID-19 salgınında ölenler ile ilgili veriler İtalya Sağlık Enstitüsü'nün raporundan alınmış olup, 16 Nisan itibariyle ölen 19.996 hastanın tanımlayıcı verilerini bakıldığında 13.061'i (%65'i) erkek, 6.935'i (%35'i) kadındır. Yaşamını kaybedenlerin yaş ortalaması 79 (ortanca:80, aralık 0-100) olmakla birlikte,

erkeklerin yaş ortalaması kadınlardan daha yüksektir (kadın ortalama yaş 83- erkek ortalama yaş 79). Ölenlerin %56,9'u Lombardiya bölgesindedir.

Tablo2. İtalya'daki COVID-19 vaka ve ölümlerinin yaşa göre dağılımı ile yaşa göre vaka fatalite hızları*

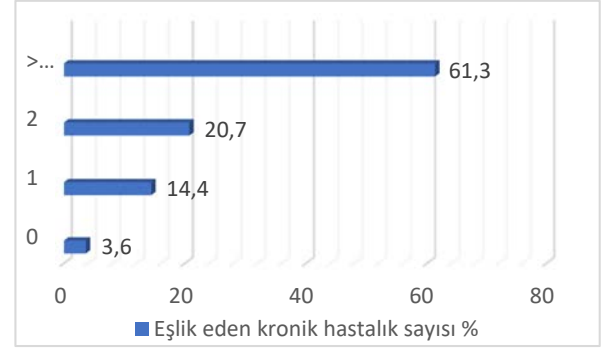
Yaş Aralığı	Vaka N (%)		Ölüm N (%)		VFH %
0-9	1.123	(0,7)	1	(0)	0,1
10-19	1.804	(1,1)	0	(0)	0
20-29	7.737	(4,9)	7	(0)	0,1
30-39	11.686	(7,3)	40	(0,2)	0,3
40-49	20.519	(12,9)	178	(0,9)	0,9
50-59	29.858	(18,8)	756	(3,8)	2,5
60-69	24.040	(15,1)	2.284	(11,4)	9,5
70-79	25.717	(16,2)	6.203	(31,0)	24,1
80-89	26.706	(16,8)	8.070	(40,4)	30,2
≥90	9.813	(6,2)	2.455	(12,3)	25,0
Veri yok	104	(0,1)	2	(0)	1,9
Toplam	159.107	(100)	19.996	(100)	12,6

*16.04.2020

COVID-19 nedeniyle ölenlerin semptomlarının başlangıcından hastaneye yatırılmasına kadar geçen ortalama süre ile hastaneye yatırılmasından ölüme kadar geçen ortalama süre 5 gün, semptomların başlangıcından ölüme kadar geçen ortalama süre ise 10 gün olarak hesaplanmıştır.

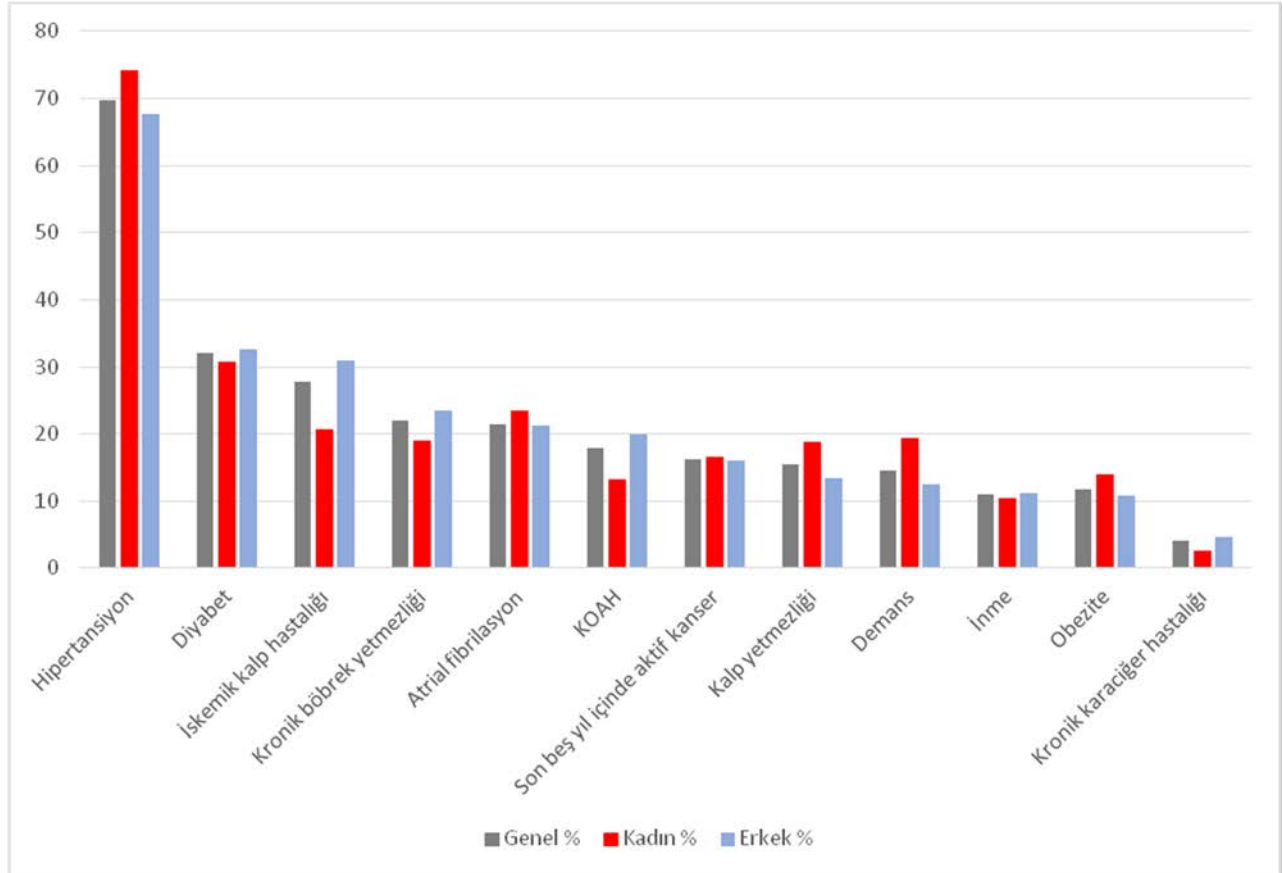
Hastaneye yatışların %92,7'sinde COVID-19 ile uyumlu durumlar (pnömoni, solunum yetmezliği gibi) veya semptomlar mevcutken, 121 (%7,3) olguda hastaneye yatış tanısının enfeksiyon ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Ölen hastaların ilk başvuru anında %76'sında ateş, %72'sinde nefes darlığı, %38'inde öksürük, %6'sında ishal ve %1'inde de hemoptizi tespit edilmiş, %5,9'unda ise semptom izlenmemiştir.

Ölen hastalardan 1.738'ine (1.191'i erkek, 547'si kadın) eşlik eden kronik hastalıklarına bakıldığında, hastaların %3,6'sında eşlik eden hastalık olmadığı, %61,3'ünde üç veya daha fazla hastalık olduğu tespit edilmiştir (Resim 4).



Resim 4. İtalya'da COVID-19 nedeniyle ölen 1.738 hastanın eşlik eden kronik hastalık sayısı durumu

Ölen hastaların en sık eşlik eden beş kronik hastalık sırasıyla; hipertansiyon, tip 2 diyabet, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve atriyal fibrilasyon olarak bildirilmiştir. Bu sıralama erkeklerde benzer, ancak kadınlarda farklılık göstermektedir. Kadınlarda en sık eşlik eden beş hastalık sırası ile hipertansiyon, tip 2 diyabet, atriyal fibrilasyon, iskemik kalp hastalığı ve demansdır (Resim 5).



Resim 5. İtalya'da COVID-19 nedeniyle ölen 1.738 hastanın cinsiyete göre eşlik eden kronik hastalıkların sıklığı %

Ölen hastaların 49'u (%0,2) 40 yaşın altındadır (34 erkek, 15 kadın). Bu 49 kişinin kırk üçüne ait bilgi verilmiştir. Otuz beşinde kalp hastalığı, böbrek hastalığı, diyabet, obezite gibi hastalıklar mevcutken, sekizinde ek hastalık saptanmadığı belirtilmiştir.

Ölenlerin %96,7'sinde ARDS, %22,9'unda akut böbrek yetmezliği, %12'sinde süperenfeksiyon, %9,5'inde akut kardiyak hasar gelişmiştir (15).

3. İTALYA'DA COVID-19 SALGINI İÇİN ALINAN TEMEL ÖNLEMLER

İtalya, Çin'in dışında altı ülkede daha COVID-19 vakaların tespit edildiği 24 Ocak itibariyle, Çin'den gelen uçaklardaki yolcuları şüpheli vaka yönünden izlemine başlatmıştır. İlk vakaların tespit edilmesi ile Çin'den gelen uçuşlar 31 Ocak'ta durdurulmuş ancak aktarmalı olarak Çin'den İtalya'ya gelen kişilere yönelik özel bir tedbir uygulanmamıştır. İlk COVID-19 vakaları Roma'da iki Çin vatandaşında tespit edilmiş, üçüncü vaka ise Vuhan'dan tahliye edilen bir İtalya vatandaşdır. Onaylanmış vakaların sayısı, Lombardiya ve Veneto'da 21 Şubat'ta arttığı tespit edilmiştir. İtalya'da kademeli olarak önlemler alınmaya başlamıştır.

İki kişinin COVID-19 nedeniyle ölmesi ve çok sayıda vaka saptanmasıyla birkaç kasaba 23 Şubat tarihinde ilk kararname ile karantinaya alınmıştır. 23 Şubat'tan 20 Mart'ta kadar toplamda altı kararname çıkarılmıştır. Kararnamelerin ilkinde ölümlerin görüldüğü kasabalardaki okulların kapatılması, müzelerin kapatılması, kamusal ya da özel yerlerde etkinliklerin toplantıların iptali, yük ve yolcu taşımacılığının durdurulması, evde izolasyon önlemlerinin takip edilmesi gibi öneriler yer almaktaydı.

1 Mart'taki kararnamede ise İtalya üç bölüme ayrılmıştır. Karantinaya alınan bölgeler kırmızı bölge, sosyal ve spor etkinliklerinin askıya alındığı ve okulların, tiyatroların, kulüplerin ve sinemaların kapalı olduğu bölgeler sarı bölge, halka açık yerlerde güvenlik ve önleme tedbirlerinin alındığı ve toplu taşıma araçlarında özel dezenfeksiyonun yapıldığı ulusal bölge olarak tanımlanmıştır.

8 Mart'ta karantina genişletilmiş ve İtalya'nın kuzeyi karantinaya alınmıştır. İki gün sonra ise toplam 9172 vaka ve 463 ölümün olduğu İtalya'da, ülkenin tamamı karantinaya alınmıştır (16). Hükümet ile sendikalar ve şirketler arasında işçi sağlığı ve güvenliğini COVID-19 olası bulaşından korumak için çalışma ortamının düzenlenmesi amacıyla protokol imzalanmıştır (17).

16 Mart'ta Çin' den gelen Kızıl Haç, tıbbi yardım için İtalya'ya ulaştığında, heyet karantinanın yetersiz uygulandığını, insanların açık alanda gezebildiklerini, toplu taşımanın hala kullandığını belirtmiştir (18). Vaka sayısının 41.035'e ulaştığı ve 3.407 ölümün görüldüğü 20 Mart'ta, ülke genelinde tüm park ve bahçeler halkın erişimine kapatılırken, tüm açık hava etkinlikleri de yasaklanmıştır. Yeni talimatta, halka sadece evinin yakınında bireysel şekilde spor yapması, kişilerin arasına 1 metre mesafe koyması gerekliliği vurgulanmıştır (19).

İtalya'daki tüm zorunlu olmayan üretim, sanayi ve işletmeleri 22 Mart'ta salgının 51. gününde durdurulmuştur (20).

Serbest meslek sahibi olanlara, mevsimlik işçilere, ailelere, sağlık çalışanlarına, işçilere mali destek ve düzenlemeler getirilmiştir (21).

Vaka sayısının 80.539 ve ölüm sayısının 8.165 olduğu 27 Mart'ta İtalya da tüm bölgelere vatandaşların kaygı, stres, üzüntü ve yalnızlık durumlarını yönetmelerine yardımcı olmak için psikolojik destek sağlayan ücretsiz bir destek sistemi kurulmuştur (22). COVID-19 pozitif olan kişi ile temas kurulduğunda bluetooth aracılığıyla bilgi veren, kullanımı isteğe bağlı olan Immuni uygulaması 16 Nisan'da tanıtılmış, mayıs ayında kullanıma sunulması planlanmıştır.

İtalya hükümeti karantina süresinin 3 Mayıs'a kadar uzatıldığını, ancak kırtasiye, çocuk giyim mağazaları gibi alanların 14 Nisan itibariyle açılacağını belirtmiştir. Kısıtlamaların kademeli olarak gevşetilmesi için stratejik planlar hazırlanmaktadır (23).

4. DEĞERLENDİRMELER VE SONUÇ

İtalya'nın ilk vakası 31 Ocak'ta tespit edilmiş olup, yaklaşık olarak üç hafta vakalarda ciddi artış

görülmemiştir. Çin'e giden ve Çin'den gelen uçuşların yasaklanması, insanları transit uçuşlar ile seyahat etmesine neden olmuştur. Bu süre içerisinde virüsün ülkede olduğu ve fark edilmeden yayıldığı düşünülmektedir. (24). Kuzey İtalya'nın nüfus yoğunluğunun fazla olması, finans alanları olması nedeniyle insan hareketliliğinin fazla oluşu topluma yayılımı artırmıştır.

İtalya'ya özgü COVID-19 vaka fatalitesi 18 Nisan'da %13,2 olarak hesaplanmıştır. Ülkeye ya da bölgelere göre vaka fatalite hızı değişmektedir, değişimin nedenlerinden biri farklı test stratejileridir. Salgının çok erken aşamasında enfekte hastaların hem semptomatik hem de asemptomatik temaslıların kapsamlı bir test stratejisi varken, 25 Şubat'ta İtalya Sağlık Bakanlığı daha sıkı test politikaları yayınlamıştır. Bu önerilerle daha şiddetli klinik semptomları olan hastalar için teste öncelik verilmesi istenmiştir (25). 23 Şubat'ta kapatılan kasabalardan biri Venedik'e elli km uzaklıkta olan Vo Euganeo kasabasıdır. Veneto bölge yetkilileri üniversite iş birliği ile 3.000 nüfusu olan bu kasabaya kapsamlı test strateji denemesi planlanarak, tüm nüfusa test yapmıştır. Pozitif testleri olanların tümü izole edilerek, temaslı takibi ile COVID-19 hasta sayısı 10 günde 88'den 7'ye düştüğünü ve sıfır hastayı sağladıkları bildirilmiştir. COVID-19 enfekte olanların %50-75 ile büyük çoğunluğunun asemptomatik olduğu ancak "zorlayıcı bir bulaş kaynağı" olduğu belirtilmiştir (26). Veneto bölge yetkilileri aldıkları bu sonuçlar ile test stratejisini kapsamını genişletmiştir (27). Lombardiya bölgesinde vaka fatalite hızı %18 iken, Veneto bölgesinde %6'dır. Vaka artış zamanı ve konumları yakın olan bu iki bölge arasında vaka fatalite hızı farkını açıklayabilecek bir nedenin farklı test stratejisi, fiyasyon çalışmalarına verdikleri önem derecesi farklılığı olduğu düşünülebilir. Kapsamlı test stratejisini uygulayan Veneto hafif semptomu olan ya da asemptomatik birçok hasta paydaya dahil edilmiştir. Kapsamlı test politikası ile asemptomatik ya da hafif geçiren hastaların tespiti ve izolasyonu ile kişiler arası bulaş özellikle de yaşlı nüfusa bulaş engellenebilmektedir. Dolayısıyla riskli gruplarda vaka sayısı ve ölüm sayısı azaltılarak, sağlık sisteminin yükü hafiflemektedir.

İtalya'nın 65 yaş üzeri nüfusa bakıldığında kadın nüfusu erkeklerden 1,32 kat daha fazla olmasına rağmen, COVID-19'a bağlı ölümler erkeklerde daha fazla görülmektedir. Bir nedeni kadınların viral enfeksiyonlara karşı duyarlılığının azalması, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklıkta önemli bir rol oynayan X kromozomu ve seks hormonları korunması olabilir (28). Ayrıca İtalya'da yaşa göre sigara içme durumuna bakıldığında tüm yaş gruplarında erkeklerin kadınlardan daha fazla sigara içtiği görülmektedir (29). COVID-19 hastalarından sigara içenlerin, sigara içmeyenlere göre 2,4 kat daha fazla mekanik ventilatöre ihtiyaç duydukları ve öldükleri gösterilmiştir (RR=2.4, 95% CI: 1.43–4.04) (30).

Hastalığın ilerleyen sürecinde ölenlerin %96,7'sinde ARDS tablosu gelişmektedir. Bu nedenle yoğun bakım yatak sayısı ve mekanik ventilatör sayısını ülkelerin gözden geçirmesi ve düzenlemeler yapması gerekmektedir.

İtalya'daki vakaların %9,8'ini sağlık çalışanları oluşturmaktadır. Hastane salgınlarının, yerel salgınların önemli artırıcısı olması muhtemeldir. İtalyan doktorlar tarafından, COVID-19 salgını sırasında sağlık çalışanlarını koruma ve toplum surveyansını artırma çağrısında bulunulmuştur. Bu çağrıda salgının ortasındaki koruyucu ekipman yetersizliğinin kabul edilemez olduğu ve en azından tüm semptomatik sağlık çalışanlarına, onaylanmış hızlı tanı testleri sağlanması önerilmiştir (31).

İtalya ilk olarak vakaların tespit edildiği kasabaları karantinaya almış, ancak ülke içine yayılmasını engelleyemediği için karantina uygulamasını genişletmek zorunda kalmıştır. Kademeli olarak önlem alan İtalya, vaka sayısının kontrol altına alınmaması ile birlikte koruyucu ekipman yetersizliği, sağlık personeli yetersizliği, yoğun bakım yatağı, tıbbi ekipman yetersizliği nedeniyle beklediğinden daha zor bir süreç geçirmektedir. İtalya'da mevcut önlemlere rağmen vaka sayısı ve ölüm sayısında artış devam etmektedir. Ancak son dönemde sıkı karantina uygulamaları ile artışlarda 2 Nisan itibarıyla yeni vaka ve ölüm sayılarında azalma görülmektedir.

COVID-19 pandemisi için insan hareketinin sınırlandırılması, kişisel hijyen, temaslı takibinin

uygun yapılması, asemptomatik ya da hafif semptomlu olan vakaların tespiti ve izolasyonu, risk gruplarının izolasyonu gibi ilaç dışı önlemler ve önlemlerin alınma zamanı kritik önem taşımaktadır. İstenilen uygun aşı ve tedavi seçeneklerine ulaşana kadar, bu uygulamalar uygun şekilde yapıldığında ülkelerin sağlık sistemi

bu süreci daha kolay atlatabilecektir. Yeni vaka ve ölüm sayılarında azalmaların görülmesi ile önlemlerin kontrollü bir şekilde gevşetilmesi planlanmaktadır. DSÖ, Avrupa için hala vaka sayısının fazla olduğuna dikkat çekmektedir (32). Önlemlerin gevşetilmesi ile salgında nasıl bir seyir olacağını ilerleyen süreçte göreceğiz.

KAYNAKLAR

- Sorbello M, El-Boghdady K et al (2020). The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*, doi:10.1111/anae.1504.
- Riccardo F, Ajelli M, Andrianou X D et al. (2020). Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic. *medRxiv*, doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20056861v1>
- World Bank Group. Italy GDP per capita. Erişim adresi: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.MA.IN?locations=IT> Erişim tarihi: 20.03.2020
- Ferre F. (2014) Italy: Health system review. *European Observatory on Health Systems and Policies*. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/141626>
- Population Pyramids of the World from 1950 to 2100. Erişim adresi: <https://images.populationpyramid.net/> (Erişim tarihi: 18 Mart 2020)
- Loet L, Ivan C (2019). "Regions, innovation systems, and the North-South divide in Italy". *El profesional de la información*, v. 28, n. 2, e280214.
- Cinzia Conti (2014). Cittadini Non Comunitari Regolarmente Soggiornanti. Erişim adresi: <https://www.istat.it/it/archivio/129854>.
- Ministera della salute (2020) Survey Nazionale Sul Contagio COVID-19 Nelle Strutture Residenziali E Socio Sanitarie. Erişim Adresi: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_4365_0_file.pdf (Erişim tarihi: 18 Nisan 2020)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition and European surveillance for COVID-19, as of 2 March 2020. Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov> (Erişim tarihi: 8 Nisan 2020)
- Worldometer COVID-19 Coronavirus Pandemic. (2020) Erişim Adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim tarihi: 13 Nisan 2020)
- Istituto Superiore di Sanità (2020). Integrated surveillance of COVID-19 in Italy. Erişim Adresi: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Infografica_17aprile%20ENG.pdf
- Minister Della Salute. Aggiornamento 17/04/2020 Ore 17:00. Erişim Adresi: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_4516_0_file.pdf
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
- Istituto Superiore di Sanità (2020). Epidemia COVID-19. Erişim adresi: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_16_april_2020.pdf
- Istituto Superiore di Sanità. (2020). Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on April 16th 2020. Erişim adresi: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/ReportCOVID2019_16_april_2020.pdf
- Minister Della Salute Norme, circolari e ordinanze. Erişim adresi: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioNormativaNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&iPageNo=6&cPageNo=6>
- Minister Della Salute (2020, Apr 3). COVID-19 Sicurezza dei laboratori. Erişim adresi: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5383&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>
- South China Morning Post (2020, Mar 20). Coronavirus: More people have now died from COVID-19 in Italy than in China. Erişim adresi: https://www.youtube.com/watch?v=PWW_XQ1JPEI.
- Minister Della Salute (2020, Mar 21). Ordinanza del ministro Speranza con nuove restrizioni per fermare il contagio. Erişim adresi: http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4283. (Erişim tarihi: 23 Mart 2020)
- Governo Italiano Presidenza del Consiglio dei Ministri. Erişim adresi: <http://www.governo.it/it/articolo/coronavirus-firmato-il-dpcm-22-marzo-2020/14363>. (Erişim tarihi: 23 Mart 2020)
- Cartapetti L. (2020, Apr 7). Cura Italia: ecco le misure a sostegno di famiglie e lavoratori. Erişim adresi: <https://www.altroconsumo.it/soldi/lavoro-pensione/news/coronavirus-effetti-economia#> (Erişim tarihi: 16. Nisan 2020)
- Minister Delle Salute. Un sistema di supporto gratuito che fornisce supporto psicologico. Erişim adresi: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioNotizieNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero>

- &id=4335 (Erişim Tarihi: 28 Mart 2020)
23. Ministero della salute.(2020, Apr 17). News e media - Notizie Erişim adresi.: <http://www.salute.gov.it/nuovocoronavirus>
 24. Godin M. (2020, Mar 10) Why Is Italy's Coronavirus Outbreak So Bad? Erişim adresi: <https://time.com/5799586/italy-coronavirus-outbreak/> (Erişim tarihi: 05 Nisan 2020)
 25. Onder G, Rezza G, Bruseferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy JAMA Published online March 23, 2020
 26. Day M. COVID-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village BMJ 2020;368:m1165 doi: 10.1136/bmj.m1165 (Published 23 March 2020)
 27. Suman F. (2020, Mar 23). COVID-19, Università e Regione: al via la sorveglianza attiva in Veneto <https://ilbolive.unipd.it/it/news/covid19-universita-regione-sorveglianza-attiva> (Erişim Tarihi: 12 Nisan 2020)
 28. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C (2019). Sexual dimorphism in innate immunity. Clin Rev Allergy Immunol, 56: 308–21.
 29. Statista Research Department.(2020, Mar 27). Number of individuals who smoke in Italy in 2018, by age and gender <https://www.statista.com/statistics/501615/italy-smokers-by-age-and-gender/>
 30. Vardavas C, Nikitara K (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tob Induc Dis, March 20; 18:20. doi: 10.18332/tid/119324.
 31. Anelli F, Leoni G, Monaco R. et al (2020) Italian doctors call for protecting healthcare workers and boosting community surveillance during COVID-19 outbreak. BMJ 2020;368:m1254 doi: 10.1136/bmj.m1254.
 32. World Health Organization (2020,16 Nisan). Statement – Transition to a ‘new normal’ during the COVID-19 pandemic must be guided by public health principles. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/statements/statement-transition-to-a-new-normal-during-the-covid-19-pandemic-must-be-guided-by-public-health-principles>. (Erişim tarihi:17.04.2020)

Almanya COVID-19 Salgını Değerlendirmesi

Arş. Gör. Talal Çakmak, Prof. Dr. Meltem Çöl

Koronavirüs, 1965'te Tyrrell ve Bynoe'un soğuk algınlığı hastalığı olan bir yetişkinden elde ettikleri kültürle keşfedilmiş; virüs, gönüllü insanların burunlarına virüsün aşılanmasıyla gösterilmiş ve aşılanan bireylerde soğuk algınlığı meydana geldiği tespit edilmiştir (1). Zarflı, tek zincirli RNA virüsü olan koronavirüs zoonotik olabileceği gibi aynı zamanda insanlarda sıkça üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olmaktadır. RNA virüsü olmasına rağmen gastrointestinal sistemde de çoğalabilmektedir. Asemptomatik hastalık, pnömoni, çoklu organ yetmezliği, gastrointestinal hastalık ve ölüm gibi çeşitli kliniklerde görülebilmektedir (2).

Yakın zamanda 2002'de SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), 2012'de MERS-CoV (Middle Earth Respiratory Syndrome Coronavirus) salgınlarına neden olmuştur (2).

31 Aralık 2019'da Çin'de Hubei Eyaletinin Wuhan Şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları görüldü. Yapılan testler sonucu bu vakaların 7 Ocak 2020'de 2019-nCoV (yeni koronavirüs) olduğu açığa çıktı. Sonrasında virüs, SARS-CoV ile benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. 11 Şubat'ta yaptığı hastalığın adı coronavirus disease 19 (COVID-19) olarak belirtildi (3). İlk vakalar Wuhan Şehrinde deniz ürünleri pazarında çalışan kişilerde tespit edildi. Daha sonrasında virüs ülke içinde yayılmaya devam etti ve Çin dışındaki ilk vaka ise Tayland'da, 13 Ocak'ta tespit edildi (4). Dünya'da salgına neden olan virüs 30 Ocak'ta Dünya Sağlık Örgütü'nün uluslararası acil durum ilanına neden oldu (4). Almanya'da ilk vaka ise 27 Ocak'ta görülmüştür (5).

1. ALMANYA GENEL BİLGİLER

Almanya Federal Cumhuriyeti Avrupa ülkesi olup çevresinde Danimarka, Polonya, Çek Cumhuriyeti, Avusturya, Belçika, İsviçre, Fransa, Lüksemburg, Hollanda yer alır. 16 eyaletten oluşmaktadır (6).

1.1. Nüfus

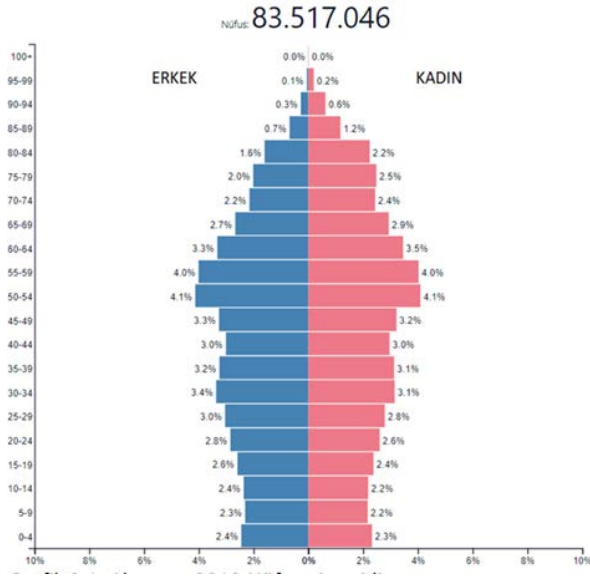
Almanya'nın nüfusu 83.517.046 olup 15 yaş altı nüfusun toplam nüfusa oranı %13, 15-65 yaş aralığındaki nüfusun toplam nüfusa oranı %66, 65 yaş üstü nüfusun toplam nüfusa oranı ise %21'dir (7). Şekil 1'de nüfus piramidinde de görüldüğü gibi yaşlı nüfus yapısındadır. Eyaletlerde 65 yaş üstü nüfusun toplam nüfusa oranı en az %18,3, en çok %26,5 olup eyaletler arasında değişkenlik göstermektedir (8).

Kentsel nüfus oranı Avrupa ortalaması ile yakın değerlerdedir. Yıllık nüfus artışı Avrupa ortalamasına göre daha yüksek değerde olmasına karşın fertilitite oranı daha düşüktür. Medyan yaşı Avrupa ortalamasından daha yüksek olup doğumdan itibaren beklenen yaşam süresi 81,88 yıldır (Tablo 1) (9,10).

Tablo 1. Almanya'nın 2019 Nüfus göstergeleri (9)

Nüfus	83517046
Kent Nüfus Oranı	%76,4
Yıllık Nüfus Artışı	%0,47
Medyan Yaş	45,7
Fertilitite oranı	1,46
Doğumdan İtibaren Beklenen Yaşam Süresi	81,88 Yıl

Şekil 1. Almanya'nın 2019 nüfus piramidi(7).



1.2. Sağlık Göstergeleri

Sağlık göstergeleri ve harcamaları Tablo 2’de gösterilmektedir. Bebek ölüm hızı, neonatal ölüm hızı, 5 yaş altı ölüm hızı Avrupa ve Dünya ortalamasına göre oldukça düşüktür (11,12). Kişi başı gayri safi yurtiçi hasıla, sağlık harcamalarının GSYİH’a oranı, kişi başı sağlık harcaması Avrupa ve Dünya ortalamasından yüksektir (13-16). Sağlık harcamaları 376 Milyar € olup, hastanelerin harcama maliyeti 105,7 Milyar €’dur (17,18). 100000 nüfusa göre yoğun bakım yatak sayısı Avrupa ve Dünya’ya göre oldukça yüksektir (19).

Tablo 2. Almanya’nın Sağlık göstergeleri (GSYİH= Gayri safi yurtiçi hasıla)

Bebek Ölüm Hızı	%0,3,08
Neonatal Ölüm Hızı	%0,2,17
5 Yaş Altı Ölüm Hızı	%0,3,66
Kişi Başı GSYİH	47990\$
Sağlık Harcamalarının GSYİH’a Oranı	%11,4
Kişi Başına Sağlık Harcaması	4714\$
Sağlık Harcamaları	376 Milyar Euro
Hastanelerin Harcama Maliyeti	105,7 Milyar Euro
Yoğun Bakım Yatak Sayısı (/100.000)	29,2

2.ALMANYA’DA COVID-19

2.1.Genel Seyir

Almanya’da ilk COVID-19 tanısı 27 Ocak 2020’de Bavyera eyaletinde kondu. Virüsü Çin’den aldığı düşünülen bu hasta ayrıca aile ve meslektaşı olan 13 kişiye de bulaştırdı (20). İlk ölüm vakası 8 Mart’ta Mısır’da, yurtiçinde ilk ölüm vakası 9 Mart’ta 2 Alman vatandaşa Kuzey Ren-Vestfalya’da gerçekleşti (21,22). 11 Mart’ta Almanya’daki tüm eyaletlerde vakalar görülmeye başlandı (23). 16 Mart’ta Avusturya, Danimarka, Fransa, Lüksemburg ve İsviçre sınır kapıları kapatıldı ve çoğu eyaletlerde okullar kapatıldı (24). 17 Mart’ta Robert Koch Enstitüsü risk değerlendirmesini “yüksek” olarak değerlendirdi (25). 20 Marttan itibaren tüm eyaletlerde okullar kapatıldı (26). 21 Mart’ta Bavyera (Bayern) ve Saarland’da sokağa çıkış kısıtlaması yürürlüğe girdi (27). 23 Mart’ta 2 kişiden fazla yapılacak toplantılar yasaklandı; restoranlar, işletmeler, vücut bakım yerleri kapatıldı (28). 25 Mart’tan itibaren Çin’in Hubei Eyaleti uluslararası riskli bölgeler arasında değerlendirilmemeye başlanırken, 26 Mart’ta İsviçre ve İspanya’daki bazı bölgeler riskli bölgeler olarak değerlendirilmeye başlandı (29,30). Bu süreçte aynı zamanda yurtdışında kalan vatandaşlarının ülkelerine dönüşü için yardım etmeye devam etti. 26 Mart’ta risk değerlendirilmesi Robert Koch Enstitüsü tarafından “çok yüksek” olarak belirlendi (31). 27 Mart’ta hükümet, salgınla mücadele için ekonomik ağırlıklı olmakla birlikte sağlıkla ilgili yasaları da içeren ek yasalar çıkarttı. Bu yasalar hastanelere yapılan ödemelerin artırılması, koruyucu ekipmanlar için ödemelerin yapılması, yoğun bakım yatak sayısının artırılmasına gibi konuları içeriyordu (32-34). Bu arada bazı ülkelerdeki gelişmeler sonucunda 31 Mart’ta Fransa ve İspanya uluslararası risk bölgesi olarak değerlendirildi (35). 10 Nisan’dan itibaren daha önce riskli bölge olarak kabul edilen ülkeler ve uluslararası bölgeler artık riskli bölge olarak değerlendirilmemeye başlandı (36).

2.2. Alman Önlemler

Test sayısının erişimini artırmak için önlemler bazı önlemler alındı. Berlin’de bazı kliniklerde şüpheli vakalar ile diğer vakaları ayırmak için özel temas noktaları kuruldu. Bazı kliniklerde konsültasyon sonrasında, araç içlerinde örnekler alınmaya

başlanırken, Hamburg'ta ise sergi alanları test merkezi olarak kullanıldı.

Hastane yoğun bakım kapasitesini artırmak için mevcut yoğun bakımlarının %80'i COVID-19 hastaları için ayrıldı. Hükümet yoğun bakım sayısını 2 katına çıkarmayı acil durum planında kabul etti. Ayrıca oluşturulan her geçici yoğun bakım için ek ödeme yapıldı. Hastanelerde yapılan acil olmayan cerrahiler ertelendi. Tüm kliniklerde ventilasyon yerlerinin sorgulanabileceği DIVI sistemi kuruldu.

Hafif solunum yolu semptomları olan kişilere telefon görüşmeleriyle 14 günlük rapor alınımı sağlandı. Bavyera, Bradenburg, Berlin, Saksonya, Saarland, Saksonya Anhalt'ta belirlenen özel nedenler dışında sokağa çıkış kısıtlamaları getirildi. Kamusal alanlar kişiler arası mesafe en az 1.5 metre olacak şekilde düzenlendi. Kamusal alanlarda 2 kişiden fazla gerçekleşen buluşmalar yasaklandı. Çalışma, acil yardım, önemli randevular ve bireysel sporlarda kısıtlama yapılmadı. Kutlamalar yasaklandı. Kişisel bakım hizmetleri, restoranlar kapatılıp, yiyecek ve içecek alımlarına izin verildi. Tüm firmaların hijyen kurallarına uyulması sağlandı. İhlaller durumunda cezalar kesildi. Küçük işletmeler için 40 milyar €'luk mali yardım açıklaması yapıldı.

Avrupa'ya olan zorunlu olmayan seyahatler kısıtlandı. Bazı ülkelerden gelen vatandaşların ülkeye girişi yasaklanırken, Alman vatandaşları için belirli koşullar dahilinde giriş yapabilecekler bildirildi. Mültecilerin kabulü süresiz bir şekilde askıya alındı. Sağlık bakanlığı ile içişleri bakanlığı arasında kriz ekibi kuruldu. Kriz ekibi, koruyucu ekipmanların Federal Sağlık Bakanlığı aracılığı ile merkezi şekilde temin edilmesini kararlaştırdı.

Tıbbi koruyucu ekipmanların ihracatı yasaklandı. Federal hükümet, solunum cihazı temin etmek için tıbbi cihaz üreticilerine başvurdu. COVID-19 salgınında görev yapan kurumlar için tıbbi ihtiyaçlarda satış vergisi kaldırıldı. Dezenfektan ihtiyacının karşılanması için 2-proponol içeren el

dezenfektanlarının piyasaya sürülmesi onaylandı (37).

2.3. Almanya'da Vaka, Ölüm Ve Test Sayıları

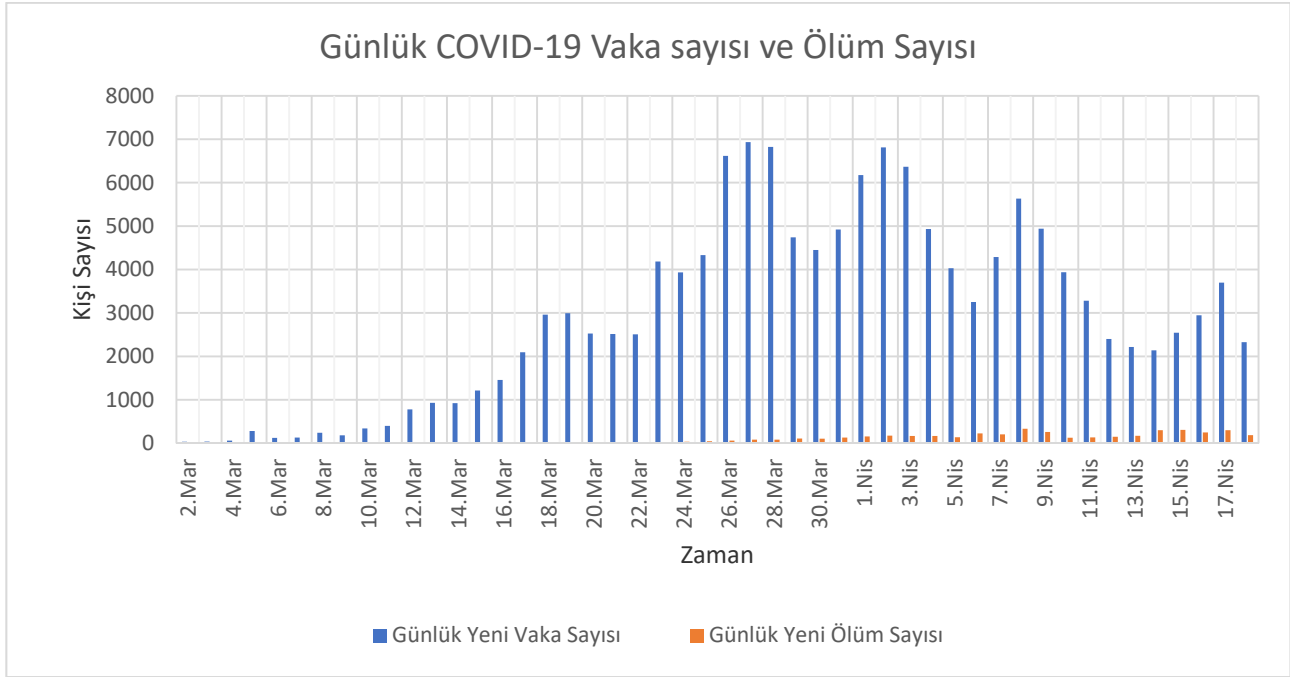
Ocak'ta ilk vakanın görülmesinin ardından vaka sayıları giderek artış göstermiştir. Günlük vaka sayısındaki en yüksek artış 27 Mart'ta 6933 vaka ile, günlük ölüm sayısındaki en yüksek artış ise 8 Nisan'da 333 vakada görülmüştür (Şekil 2). 18 Nisan'a kadar toplam vaka sayısı 143.724 olup Dünya'da en fazla COVID-19 vakalarının görüldüğü 5. ülke olmuştur (38). Dünya çapında vakaların % 6,15'i, Avrupa çapında ise %13,54'ü Almanya'da görülmektedir (39).

18 Nisan'a kadar toplam ölüm sayısı 4538 olmuştur (Şekil 3). Dünya'da vakalarda en fazla ölümün görüldüğü 9. ülke olmuştur. Dünya çapında ölümlerin %2,82'si, Avrupa çapında ise %4,54'ü Almanya'da görülmüştür (39).

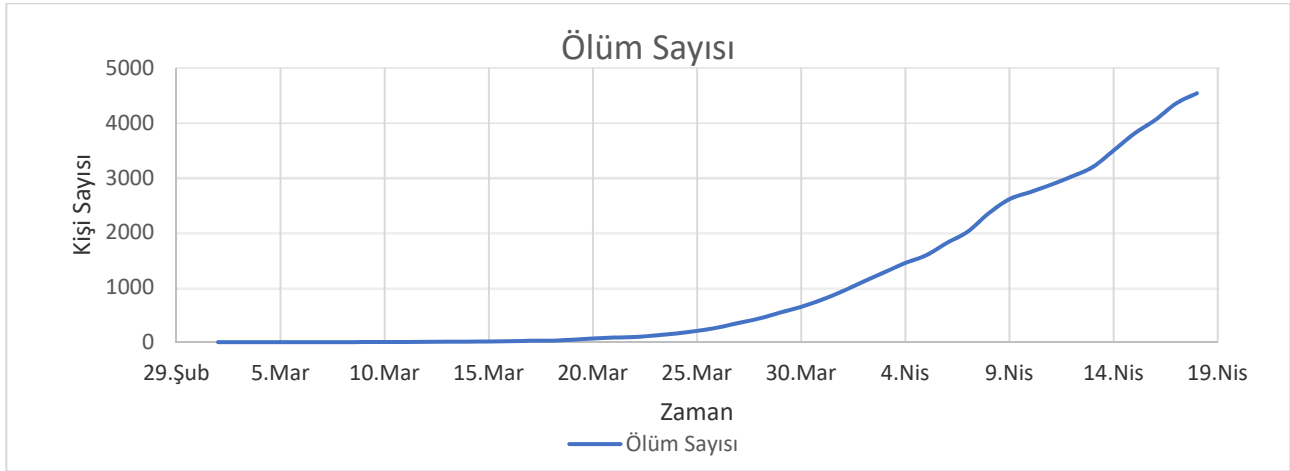
18 Nisan'da toplam vaka sayısından iyileşenler ve ölümler çıkarıldığı ortaya çıkan aktif vaka sayısı 53786 olup azalma eğilimindedir. En fazla aktif vaka sayısı 6 Nisan'da 72865 vaka ile görülmüştür (şekil 4). En fazla aktif vaka sayısı sırasına göre Dünya'da 7. Sırada, Avrupa'da 5. Sıradadır (38,39).

Tablo 4. Almanya COVID-19 haftalık vaka ve ölüm dağılımı

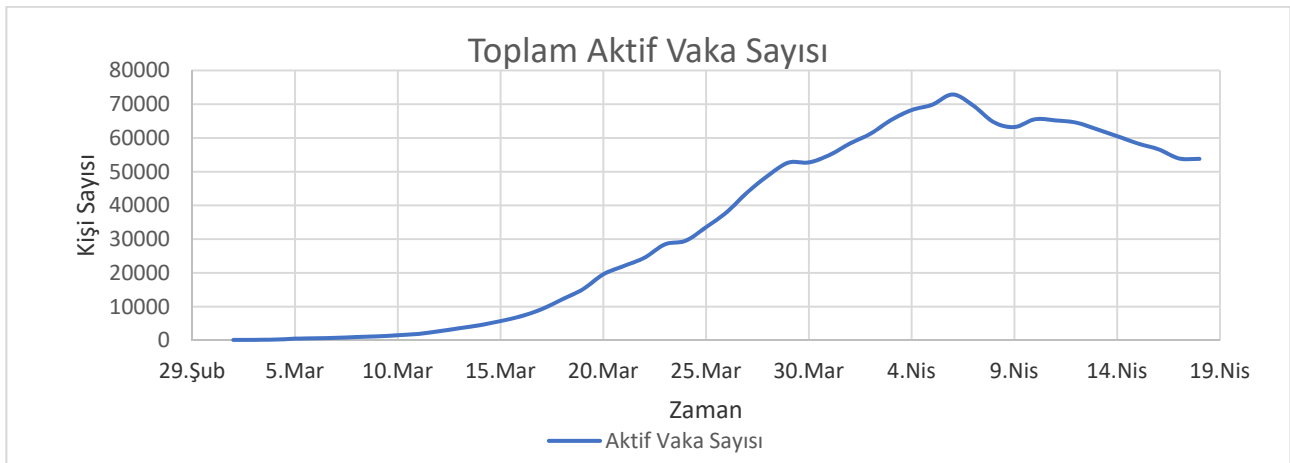
Tarih	Vaka Sayısı	Ölüm Sayısı	Vaka Fatalite Hızı
27 Ocak – 23 Şubat	16	0	0
24-şubat – 1 Mart	114	0	0
2 Mart – 8 Mart	910	0	0
9 Mart – 15 Mart	4773	13	%0,27
16 Mart – 22 Mart	19060	81	%0,42
23 Mart – 29 Mart	39562	447	%1,12
30 Mart – 5 Nisan	37688	1043	%2,76
6 Nisan -12 Nisan	27731	1438	%5,18
13 Nisan – 18 Nisan	13870	1516	%10,93
Toplam	143724	4538	%3,15



Şekil 2. Almanya’da COVID-19 günlük sayılar (38).



Şekil 3. Almanya’da COVID-19 vakalarında ölümler (38).



Şekil 4. Almanya’da günlere göre aktif vaka dağılımı

Tablo 5’te test sayısı, pozitif sonuçlanan test sayısı ve pozitiflik oranı verilmiştir. En fazla test sayısı yılın 14. haftasında yapılmış olup en yüksek pozitiflik oranı da bu haftada gerçekleşmiştir (41). Dünya’da en sık test yapan 3. ülke, Avrupa’da ise 2. ülkedir. Test sayısı nüfusa oranlandığında en fazla test yapan 21. ülkedir (39).

COVID-19 vakalarının eyaletlere göre dağılımında büyük farklılıklar yer almakla birlikte en fazla vaka Bavyera Eyaletinde görülmüştür. 100000 nüfusta vaka sayısı oranı en fazla Baden Württemberg’te görülmektedir. Eyaletler arasında vaka fatalite hızı en düşük %1,79 iken en yüksek %4,23’tür (42).

107703 vakanın semptom bilgileri kayıtlı iken, bunları %51’inde öksürük, %42’sinde ateş ve

%21’inde burun akıntısı semptomu görülmüştür. %3’ü pnömoni olarak rapor edilmiştir. %16’sı hastane yatışı olan hastalardan oluşmaktadır (40).

Tablo 5. Almanya’da COVID-19 test sayısal verileri

Tarih	Test Sayısı	Pozitif Test Sayısı	Pozitiflik Oranı
27 Ocak – 8 Mart	87863	2763	%3,14
9 Mart – 15 Mart	127457	7582	%5,94
16 Mart – 22 Mart	348619	23820	%6,83
23 Mart – 29 Mart	360964	31347	%8,68
30 Mart – 5 Nisan	406052	36779	%9,01
6 Nisan – 12 Nisan	360139	29302	%8,13
Toplam	1728357	132766	%7,68

Tablo 6. Almanya’da Eyaletlere göre COVID-19 Sayıları

Eyalet	Vaka Sayısı	100000 Nüfusta Vaka Sayısı	Ölüm Sayısı	Vaka Fatalite Hızı
Baden Württemberg	27258	246	919	%3,37
Bavyera (Bayern)	36881	282	1198	%3,24
Berlin	5066	135	91	%1,79
Brandenburg	2161	86	62	%2,86
Bremen	567	83	24	%4,23
Hamburg	4118	224	90	%2,1
Hessen	6916	110	212	%3,06
Mecklenburg – Batı Pomeranya	645	40	14	%2,1
Aşağı Saksonya	8649	108	281	%3,24
Kuzey Ren- Vestfalya	28006	156	791	%2,82
Rheinland- Pfalz	5324	130	99	%1,85
Saarland	2289	231	86	%3,75
Saksonya	4140	102	103	%2,48
Saksonya Anhalt	1315	60	29	%2,20
Schleswig-Holstein	2387	82	61	%2,55
Thüringen	1717	80	50	%2,91

3.KLİNİK

3.1.Vaka Tanımı

Spesifik klinik tablo pnömonidir. Spesifik olmayan klinik tablo ise akut solunum yolu semptomları veya hastalığa bağlı ölümdür (43). Olası vaka, herhangi şiddette solunum semptomları ile birlikte 14 günden az temas öyküsü veya viral pnömoni kliniği, radyolojisi ile birlikte pnömoni vakası görülen bakım tesisi ve hastaneyle ilişkili olmaktadır (44).

3.2.Epidemiyolojik Doğrulama

İnkübasyon dönemi de dikkate alınarak laboratuvar tanısı almış kişi ile temas ya da patojen kanıt olmadan 2 veya daha fazla pnömoni tablosunun görüldüğü tıp merkezi, huzurevi ziyareti bulunan kişileri içerir. İnkübasyon süresi en fazla 14 gün olarak kabul edilmektedir. Doğrulanmış vaka ile temas, hastalığın başlangıcından önceki 14 gündeki hastanın bakımı ile sorumlu sağlık personeli, aile üyeleri veya semptomatik iken kişiyle aynı yerde kalan kişileri içerir (43).

3.3. Laboratuvar Tanı

Patojenin kültürel izolasyonu veya nükleik asit tespiti (örn: PCR) ile olmaktadır (42). COVID-19'dan şüpheleniyorsa klinik duruma bağlı üst ve alt hava yolu numuneleri alınır. Üst hava yolu olarak nazofarenks ve orofarenksten, alt hava yolu olarak bronkoalveoler lavaj, balgam örneği, trakeal sekresyon örneği alınmaktadır (45).

3.4. Tedavi

Almanya'da yatan hastalarda tedavi, hastalığın şiddetine göre, kritik durumdaki hastaların yoğun ilaç tedavisi eşliğinde izlenmesiyle olmaktadır. Oksijenizasyonu bozmamak açısından kısıtlı sıvı tedavisi, yaşamsal parametrelerin takibi, komorbiditelerin değerlendirilmesi, SpO₂ > %90, hamilelerde >%92-95 olacak şekilde oksijen tedavisi; inflamasyon parametreleri, karaciğer- böbrek fonksiyon takibi, kan pıhtı düzey takibi, klinik duruma göre görüntüleme, gerektiğinde kan kültürü alımı, kliniğe göre solunum cihazı kullanımı önerilmektedir.

Antiviral tedavi önerisi yoktur. Tedavi fayda/risk analizi yapıldıktan sonra klinik duruma göre verilmesi önerilmektedir. Antibakteriyel tedavi süperenfeksiyon şüphesi olduğunda başlanması önerilmektedir. Profilaktik antibakteriyel tedavi önerilmemektedir (46).

4. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Almanya yaşlı nüfus piramidine sahiptir. Sağlık göstergeleri Dünya ve Avrupa ortalamasından daha iyidir. İlk vaka 27 Ocak 2020'de Bavyera Eyaletinde görülüp ilk yurtdışı ölüm 8 Mart'ta, ilk yurtiçi ölüm 9 Mart'ta görüldü. Risk değerlendirmesi Robert Koch İnstitute tarafından 17 Mart'ta "yüksek", 26 Mart'ta "çok yüksek" olarak değerlendirildi. 10 Nisan'dan itibaren ülkeler ve uluslararası bölgeler artık riskli bölge olarak değerlendirilmemeye başladı.

Nüfusa oranla diğer eyaletlere göre yüksek sayıda vaka görülen Hamburg'ta sergi alanları test merkezi olarak kullanıldı. Hastane yoğun bakım yatak kapasiteleri artırılıp, ventilasyonlu yatakların takip sistemi "DIVI" kuruldu. Olası hafif seyirli hastaların hastaneye gelmeden evde izolasyonlarını sağlamak için telefon görüşmeleriyle hastalık izin raporu verildi. Böylece ağır

seyirli vakaların hastane yatışlarında yatak sayısı kontrolü sağlanmış oldu. Bavyera, Brandenburg, Berlin, Saarland, Saksonya, Saksonya Anhalt'ta belirlenen özel nedenler dışında sokağa çıkış kısıtlamaları getirildi. Bavyera ve Saarland'ta nüfusa oranla diğer eyaletlere göre yüksek sayıda vaka görülmüş, sokağa çıkışları denetlenerek önlemler daha sıkı bir şekilde alınmış oldu. Saksonya ve Saksonya – Anhalt'ta yaşlı nüfus oranı %26'ın üstünde olan eyaletler olup sokağa çıkış kısıtlamalarıyla vaka sayısının düşük olması sağlanmış oldu. Kamusal alanlar düzenlenip kişilerin bir alanda toplu olarak bulunması kısıtlandı. Tüm eyaletlerde okullar, restoranlar, spor merkezleri kapatıldı. Bu arada ekonomik olarak işletmelere ve halka önemli ölçüde mali yardımlar yapıldı. Avrupa'ya olan zorunlu olmayan seyahatler kısıtlanırken yurtdışından gelen vatandaşlarının belirli koşullar dahilinde yurtiçine girişlerine izin verildi. Mültecilerin kabulü süresiz şekilde askıya alındı. Koruyucu ekipmanlar merkezi şekilde temin edilip ekipmanların ihracatı yasaklandı. Böylece sağlık çalışanlarının koruyucu ekipman ihtiyacı karşılanmış oldu.

17 Nisan'a kadar toplam vaka sayısı 141397 olup Dünya'da en fazla COVID-19 vakalarının görüldüğü 5. Ülke, ölüm sayısı 4352 olup Dünya'da vakalarda en fazla ölümün görüldüğü 9. ülke olmuştur. Aktif vaka sayısı 53786 olup azalma eğilimindedir. En fazla vaka sayısı 35-59 yaş grubunda en fazla ölümler 80 yaş üstündekilerde görülmektedir. Vaka fatalite hızı %3,15 olup ilk vakanın görülmesinden itibaren artış göstermektedir. Almanya 1728357 test uygulayarak Dünya'da en fazla test yapan 3. ülke olmuştur. Eyaletlerde en fazla vaka Bavyera eyaletinde görülmekte olup %3,24 vaka fatalite hızına sahiptir. En yüksek vaka fatalite hızına sahip eyalet %4,23 ile Bremen Eyaletinde görülmektedir. Vakalarda en fazla görülen semptom öksürük olup %51 oranında görülmüştür.

Sonuçta Almanya salgınla mücadele konusunda iyi bir örnek oluşturmuş, ekonomik ve sosyal destek için bütçesinden büyük pay ayırmış, yaygın tarama politikası ve hastaların izolasyonu ve temaslıların takibi konusunda ciddi bir strateji izlemiştir. Hafif vakalarında taranması sonucunda her ne kadar vaka sayısı yüksek gözükse de bu yaklaşım salgını sınırlamış ve %21'lik yaşlı nüfus oranına karşın ölüm sayısında daha düşük sayılar elde edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Jeffrey SK, Kenneth M (2005). History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *Pediatr Infect Dis J*, 24 (11), p S223-S227. doi: 10.1097/01.inf.0000188166.17324.60
- Fehr AR, Perlman S (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol*, 1282:1-23.
- Girne Amerikan Üniversitesi. COVID-19, erişim adresi: <https://www.gau.edu.tr/duyuru/18754/covid-19>
- WHO, Rolling Updates on Coronavirus Disease (COVID-19). Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
- Bayerische Behörden bestätigen ersten Fall in Deutschland, 28.03.2020. Erişim adresi: <https://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/corona-virus-erster-fall-in-deutschland-bestaetigt-a-19843b8d-8694-451f-baf7-0189d3356f99>
- Almanya.Wikipedia. Erişim adresi: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Almanya>
- Germany 2019 Population. Erişim adresi: <https://www.populationpyramid.net/germany/2019/>
- Germany: Administrative Division, States and Counties. Erişim Adresi: <https://www.citypopulation.de/en/germany/admin/>
- Germany Population. Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/world-population/germany-population/>
- Europe Population. Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/world-population/europe-population/>
- Mortality rate, under-5, worldbank. Erişim adresi: <https://data.worldbank.org/indicator/sh.dyn.mort>
- Child mortality data, UNICEF, Erişim adresi: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/>
- Population growth, <https://data.worldbank.org/indicator/sp.pop.grow>
- GDP per capita, current prices. imf. Erişim adresi: https://www.imf.org/external/data_mapper/NGDPDPC@WEO/OEMDC/ADVEC/WEOWORLD/DEU
- Current health expenditure (% of GDP). Worldbank. Erişim adresi: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.GD.ZS>
- Domestic general government health expenditure per capita (current US\$). Worldbank . erişim adresi: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.GHED.PC.CD?end=2016&start=2000&view=chart>
- Health, hospitals, destatis statistisches bundesamt. Erişim adresi: https://www.destatis.de/EN/Themen/Society-Environment/Health/Hospitals/_node.html
- Health, Health Expenditure, destatis statistisches bundesamt. Erişim adresi: https://www.destatis.de/EN/Themen/Society-Environment/Health/Health-Expenditure/_node.html
- Nail Maccarthy, The Countries With The Most Critical Care Beds Per Capita, Mart 12, 2020 . Erişim adresi: <https://www.statista.com/chart/21105/number-of-critical-care-beds-per-100000-inhabitants/>
- Coronavirus: Webasto schließt Standort Stockdorf vorübergehend. Erişim adresi: <https://www.br.de/nachrichten/bayern/coronavirus-webasto-schliesst-standort-stockdorf-voruebergend,RouGdts>
- Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 08/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-08-en.pdf?__blob=publicationFile
- Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 09/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-09-en.pdf?__blob=publicationFile
- Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 11/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-11-en.pdf?__blob=publicationFile
- Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 16/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-16-en.pdf?__blob=publicationFile
- Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 17/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-17-en.pdf?__blob=publicationFile
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 20/03/2020. Erişim Adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-20-en.pdf?__blob=publicationFile
- Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 21/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-21-en.pdf?__blob=publicationFile
- Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 23/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-23-en.pdf?__blob=publicationFile
- Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 25/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-25-en.pdf?__blob=publicationFile
- Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 26/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-26-en.pdf?__blob=publicationFile

- 20-03-26-en.pdf?__blob=publicationFile
31. Risikobewertung zu COVID-19, Robert Koch Institut, 26.03.2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikobewertung.html
 32. Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 28/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-28-en.pdf?__blob=publicationFile
 33. Liste der infolge der COVID-19-Pandemie erlassenen deutschen Gesetze und Verordnungen. Erişim adresi: https://de.wikipedia.org/wiki/Liste_der_infolge_der_COVID-19-Pandemie_erlassenen_deutschen_Gesetze_und_Verordnungen
 34. Bundesrat stimmt Gesetzespaketen zur Unterstützung des Gesundheitswesens bei der Bewältigung der Corona-Epidemie zu, 27. Mart 2020. Erişim adresi : <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/2020/1-quartal/corona-gesetzespaket-im-bundesrat.html>
 35. Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 31/03/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-31-en.pdf?__blob=publicationFile
 36. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Daily Situation Report of the Robert Koch Institute 09/04/2020. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-09-en.pdf?__blob=publicationFile
 37. COVID-19-Pandemie in Deutschland, Wikipedia. Erişim adresi: https://de.wikipedia.org/wiki/COVID-19-Pandemie_in_Deutschland
 38. World / Countries / Germany, Worldometers. 18.04.2020 . Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/germany/>
 39. COVID-19 Coronavirus pandemic, Worldometers (18.04.2020) , Erişim adresi: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
 40. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Daily Situation Report of the Robert Koch Institute. Robert Koch Institute. 18.04.2020 . Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-18-en.pdf?__blob=publicationFile
 41. COVID-19: Fallzahlen in Deutschland und weltweit, Fallzahlen in Deutschland, Robert Koch Institute, (18.04.2020). Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html
 42. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Daily Situation Report of the Robert Koch Institute, Robert Koch Institute, (15.04.2020). Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-15-en.pdf?__blob=publicationFile
 43. Falldefinition Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (SARS-CoV-2), (24.3.2020) erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Falldefinition.pdf?__blob=publicationFile
 44. COVID-19 Verdacht: Maßnahmen und Testkriterien Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte, Robert Koch Institut. Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Massnahmen_Verdachtsfall_Infografik_DINA3.pdf?__blob=publicationFile
 45. Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2, Robert Koch Institut (30.3.2020). Erişim Adresi: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html
 46. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19, (08.04.2020). Erişim adresi: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stellungnahmen/Stellungnahme-Covid-19_Therapie_Diagnose.pdf?__blob=publicationFile